UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 47

Troubles de la régulation glucidique observés chez des cirrhotiques traités par delta cortisone

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1963

PAR

Guy LAVOCAT

Membres du Jury

MM. GADRAT — *Président*

BOULARD

MONNIER — *Assesseurs*

RIBET

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau 6

1963

(Guy)

Troubles de la régulation glucidique observés chez des cirrhotiques traités par delta cortisone

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0071

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 47

Troubles de la régulation glucidique observés chez des cirrhotiques traités par delta cortisone

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1963

PAR

Guy LAVOCAT

Membres du Jury : MM. GADRAT (Président) ; BOULARD, MONNIER, RIBET (Assesseurs)

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6

1963

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LAZORTHES.
1er Assesseur		BLANC.
2e Assesseur		SOREL.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, TAPIE, VALLOIS, DELAS, RISER.

SECTION MÉDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MÉRIEL. GADRAT.
Clinique chirurgicale et Gynécologie		FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer		GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX.
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		MOREL.
Clinique des maladies des Voies urinaires		LHEZ.
Clinique médicale infantile et Puériculture		SOREL.
Clinique médicale de la 1re enfance.		BARDIER.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie		GERAUD.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Clinique Odonto-Stomatologie		CADENAT.
Clinique Ophtalmologique		CALMETTES.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique Rhumatologique		RUFFIÉ (R.).
Clinique traumatologique des membres		RIEUNAU.
Accouchement et Obstétricie sociale		PONTONNIER.
Anatomie		LAZORTHES.
Anatomie appliquée		POULHÈS.
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale		ANDRIEU.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Electroradiologie		MARQUÈS.
Embryologie générale		BROUSSY (Jean).
Histologie		BIMES.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		DARNAUD.
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Parasitologie		BOUISSET.
Pathologie chirurgicale		DAMBRIN.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Physico-Chimie		AUVERGNAT.
Physiologie		LAPORTE (Y.).
Physiologie appliquée et Parmacologie		BAISSET.
Physique biologique et médicale.		BUGNARD.
Propédeutique médicale		LAPORTE (J.).
Thérapeutique		DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M.	COULOUMA.
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY.
Histologie et embryologie		PLANEL.
Ophtalmologie		DEODATI.
Parasitologie		RUFFIÉ (J.).
Physiologie.		MONTASTRUC.
Physique médicale		BRU.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	BASTIDE.
Anatomie pathologique		BOUISSOU.
Anesthésiologie		LARENG.
Carcinologie		ESTRADE.
Chirurgie générale		GEDEON.
Electroradiologie		PONS.
Hématologie		DUCOS.
Histologie et Embryologie		GUILHEM (A.).
Médecine générale		MONNIER.
O.R.L.		CLAUX.
Pathologie expérimentale		GLEIZES.
Physiologie		BESSOU.
Physique Médicale		COMMANAY.

AGRÉGÉS

Médecine générale	MM.	RIBAUT. CALAZEL. RASCOL. LE TALLEC. RIBET.
Chirurgie générale		ANJALBERT. FICAT. PASQUIÉ. SOUQUET. SARRAZIN. GAUBERT.
Dermatologie Syphiligraphie		DUPRÉ.
Hydrologie		DENARD.
Médecine légale		GRÈZE-RUEFF.
Neurochirurgie		ESPAGNO (J.).
Neurologie et Psychiatrie		GAYRAL.
Obstétrique.		ESPAGNO (G.).
Ophtalmologie		BEC.
Pneumo-Phitiologie		DELAUDE.

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM.	THOMAS.
Pathologie Chirurgicale		DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique, toxicologie et Hygiène Industrielle	MM.	BOURBON.
Chimie Pharmaceutique		BLANC.
Matière médicale		VINCENT.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie		CAUJOLLE.
Pharmacie galénique		STANISLAS.
Zoologie		ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie — M. COUTURIER.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE.
Microbiologie	MM.	BREUILLAUD.
Sciences physiques		PITET.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Toxicologie — BROUSSY (G.).

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	ROCHE.
Secrétaire		BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PAYS

A MON FILS

En formant le vœu qu'il dépassera le but atteint par son père.

A MA FEMME

Dont l'aide et l'affection ne m'ont jamais fait défaut même dans des moments les plus difficiles.

A MES PARENTS

Cette thèse représentant pour eux une vie de travail et de sacrifice, qu'ils croient à mon affection illimitée.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A CEUX QUI LE SONT MOINS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Clinique Médical
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, avec l'assurance de notre vive gratitude et de notre reconnaissance pour la bienveillante compréhension qu'il a montré à notre égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOULARD

Professeur à la faculté

Dont le courage et la droiture dans les moments pénibles que nous avons vécu ne se sont jamais démenties. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respect et de notre affection.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Générale
Médecins des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBET

Professeur Agrégé de Médecine Générale

En les priant d'accepter le témoignage respectueux pour leur bienveillance, qu'ils daignent accepter nos vifs remerciements pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MINICONI

Professeur à la faculté

Dont nous avons apprécié pendant plusieurs années l'excellence des leçons tant cliniques que théoriques et dans le Service duquel nous avons appris l'essentiel de nos connaissances.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

A MES AMIS

LE DOCTEUR PIERRE SUDUCA

Dont la bienveillante sollicitude lors de la rédaction de cette thèse ne s'est jamais démentie à mon égard.

Qu'il veuille agréer mes vifs remerciements et croire en l'assurance de mon amitié.

AU DOCTEUR ISSAD HANAFI

Mon ami depuis longtemps, que cette amitié qui n'a pu être entamée par les évènements douloureux et bien souvent tragiques que nous avons vécu en Algérie, reste le symbole d'une réconciliation qui aurait apaisé bien des maux à notre malheureux pays.

Entrée en matières

Le rôle de la cortico-surrénale dans le métabolisme des hydrates de carbone a été longtemps obscur. Il était suggéré par d'anciennes observations anatomo-cliniques, parmi lesquelles celles de THIERS et ACHARD sur le diabète des femmes à barbe ; celles de BUNY et MALOISEL, qui en 1908 proposaient l'étude du glycogène hépatique comme test d'activité des hormones cortico-surrénales, par les travaux de BRITTON et SILVETTE, qui entre 1932 et 1937, mirent en évidence le rôle de la cortico-surrénale dans la régulation glucidique.

Le diabète stéroïdien spontané, relativement peu fréquent, ne pouvait rester qu'une question en sommeil. Il fallut attendre l'isolement en 1938 par KINDALL du composé E, synthétisé sous le nom de Cortisone par SARRETT en 1946, et son emploi en thérapeutique, pour lui donner son plein développement.

Dans ce travail, après avoir étudié dans un première partie le diabète stéroïdien sous l'angle expérimental, nous l'envisagerons tel qu'il apparaît en clinique au cours des cirrhoses traitées par la Delta-cortisone et tirerons les conclusions de nos observations personnelles.

Considérations générales sur la physio-pathologie du diabète

On entend par diabète un état pathologique caractérisé par l'existence d'un taux de glucose sanguin plus élevé que normalement, entraînant une glycosurie, et parfois des phénomènes d'acitocétose aggravant considérablement l'état du malade.

Normalement l'organisme tire son glucose pour la plus grande part de la ration alimentaire ; de la lyse des réserves glycogéniques du foie, de la dégradation de graisses, de dérivés hydrocarbonés, enfin d'acides aminés.

C'est au niveau du foie que toutes ces transformations ont lieu ; en effet un sujet soumis à un régime hypoglycémique survit, et sa glycémie est normale, ce qui n'est possible que par une néoglycogénèse ; si l'on pratique une hépatectomie on observe un effondrement de la glycémie.

Il est admis actuellement que le trouble essentiel qui caractérise l'état diabétique consiste à la fois en une surproduction hépatique de sucre et dans un défaut des tissus d'assimiler le glucose amené par le sang. Le rôle de l'insuline étant d'abaisser le seuil au glucose des différents organes, le diabète apparait comme une maladie de non utilisation de ce sucre.

Beaucoup d'hormones connues telles que : hormone diabètogène de l'hypophyse antérieure, adrénaline glucagon, hormones, thyroïdienne, sexuelle, glucocorticoïdes surrénaliens ont une action plus ou moins marquée sur la glycémie. Il s'ensuit qu'en clinique l'étiologie de l'état diabétique ne pourra être

absolument affirmé aussi longtemps que l'on ne mesurera le taux de ces différentes hormones. Par contre expérimentalement il sera aisé d'étudier le diabète provoqué par le déséquilibre entre l'insuline et l'un quelconque de ces facteurs.

Nous nous proposons d'étudier dans les chapitres qui suivent, les troubles du métabolisme hydrocarboné observés tant chez l'animal que chez l'homme par modification de l'équilibre normal entre pancréas endocrine et cortico-surrénale.

PREMIERE PARTIE

Étude expérimentale du diabète stéroïdien

I. — CORTICO-SURRENALES ET METABOLISME GLUCIDIQUE.

En 1908 BUNY et MALOISEL furent les premiers à constater une baisse de la glycémie après surrénalectomie. Très critiquée, cette observation a été pourtant le point de départ d'une importante série de travaux.

1. — PREUVES DU ROLE DES CORTICO-SURRENALES DANS LE METABOLISME DES GLUCIDES.

A) *BASES CLINIQUES.*

a) *Le métabolisme glucidique dans l'insuffisance cortico-surrénale.*

Il est intéressant de constater que les anciens auteurs niaient la fréquence et l'importance de l'hypoglycémie dans la maladie d'Addison. ROWNTREE écrivait en 1931 « Pendant la crise d'insuffisance cortico-surrénale aigüe, le sucre sanguin peut occasionnellement tomber à des niveaux d'hypoglycémie ; dans la plupart des cas ce symptome ne constitue pas un trait marqué de la crise addisonnienne ».

Plusieurs auteurs (THORN, LAMBERT, LAROCHE) ont par contre montré que la glycémie de patients frappés d'insuffisance cortico-surrénale grave pouvant rester à un taux bas pendant plusieurs années. La mort peut survenir par coma hypoglymique (MC-BRYDE 1944, ERNOULD 1948). Les perturbations du métabolisme hydrocarboné de l'insuffisance cortico-surrénale présente des particularités que nous nous proposons de rapporter ici.

La glycémie.

L'hypoglycémie est inconstante dans la forme chronique de la maladie (RIVOIRE, GRENNE, SIMONNET. BROUHA). Pour MARANON le pourcentage serait de l'ordre de 58 %. La DOCA pourrait entretenir l'hypoglycémie et même la déclencher chez certains addisonniens (cas de BLOOMFIELD BICKEL).

Epreuve d'hyperglycémie provoquée.

EPPINGER et FALTA avaient signalé dans cette affection une tolérance augmentée au glucose se traduisant par un aplatissement de la courbe avec ensuite une phase d'hypoglycémie exagèrée et prolongée.

Sensibilité à l'insuline.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que les addisonniens présentent une sensibilité élevée à l'insuline (MARANON, FRASER, ALBRIGHT).

Sensibilité à la cortisone.

L'administration de cortisone à ces patients à pour effets : de réduire la tendance à l'hypoglycémie, de diminuer la sensibilité à l'insuline, d'augmenter la glycémie à jeun.

Interprétation des troubles glucidique dans l'insuffisance cortico-surrénale.

L'hypoglycémie latente de ces malades la disparition rapide du glucose sanguin, le cœfficient respiratoire élevé sont autant de faits qui prouvent que l'addisonien à l'encontre du diabètique possède une capacité accrue à disposer du sucre sanguin.

Par ailleurs ces sujets ont une néoglycogénèse très limitée et mobilisent difficilement leur glucose périphérique.

b) *Le métabolisme glucidique dans le syndrome de CUSHING.*

Le syndrome de CUSHING est essentiellement un syndrome d'hypercorticisme métabolique, soit primitif, soit secondaire à un excès des cortico-stimulines hypophysaires.

Outre les symptomes bien connus qu'il comporte, ce syndrome s'accompagne d'un diabète qui a les caractères suivants :

1) Si le diabète franc ne se rencontre que dans 15% des cas (SPRAGUE et Coll. 1953) un trouble de la glycorégulation existerait dans 94 % des cas.

2) Il s'accompagne d'obésité, de fonte musculaire, d'ostéoporose.

3) Il ne s'accompagne pas d'acidose et fréquemment une alcalose peut être observée probablement liée à l'abaissement du chlore plasmatique.

4) Il va de pair, dans la plupart des cas avec une résistance à l'insuline.

5) Il régresse rapidement lorsque l'hypercoticisme est réduit.

6) Il atteint plus fréquemment les sujets de sexe féminin.

Tels sont les troubles glucidiques, observés au cours de l'insuffisance surrénale, et de la maladie de Cushing Comme nous allons le voir ces signes se retrouvent de façon à peu près identiques lorsqu'expérimentalement on déclenche chez l'animal des réactions d'hyper ou d'hypocorticisme surrénalien.

B) *DONNEES EXPERIMENTALES.*

a) *Effets de la surrénalectomie sur le métabolisme glucidique.*

— L'animal surrénalectomisé maintenu en survie par un sel de désoxicorticostérone, soumis à un régime alimentaire

pauvre en glucide, développe une hypoglycémie ; celle-ci est notablement aggravée par l'exercice musculaire, le froid, l'administration d'insuline.
(SWANN LEWIS FITZERALD.).

— Si ces mêmes animaux sont normalement nourris, on constate que leurs réserves glycogéniques sont conservées. En les soumettant à différentes agressions telles que : jeûne, dépense musculaire, froid, on observe un épuisement rapide de ces réserves.

— On n'observe pas d'augmentation de l'excrétion azotée, il n'y a donc pas de néoglycogénèse protidique susceptible de compenser l'hypoglycémie comme cela se produit chez le sujet normal soumis au jeûne.

— Le diabète produit par la pancréatectomie partielle est fortement émoussé par la surrénalectomie.

— Le quotient respiratoire des animaux surrénalectomisés est élevé, il peut être abaissé par l'administration d'extraits corticaux.

b) *Effets de certaines hormones corticosurrénales sur le métabolisme glucidique.*

— En 1932 REGNIER et SIMONET montrent une élévation nette et durable de la glycémie à la suite d'injections d'extraits cortico-surrénaux.

— Chez l'animal normal l'administration de certains extraits cortico-surrénaux détermine une augmentation des réserves glycogéniques au niveau du foie (et non dans le muscle) même lorsque l'animal est maintenu à jeun, ces dépots se développent aux dépens des réserves protidiques.

— Le diabète produit par la pancréatectomie partielle est exacerbé par l'injection d'extrait cortico-surrénal.

c) *Les hormones cristallisées actives.*

Alors que la désoxycorticostérone et la progestérone n'ont aucune activité diabètogène la 17 Hydroxy 11 déhydro corticostérone (composé E de KINDAL ou cortisone) et surtout la 17 hydroxy corticostérone composé F ou hydrocortisone) montrent l'activité la plus marquée. Selon INGLE et WEEKS

le deuxième de ces composés aurait un effet diabétogène plus marqué que le premier.

Ces deux composés semblent être les glycocorticoïdes principaux élaborés par le cortex surrénal (RUSSEL 1951); ils ont été identifiés dans le sang de la veine surrénale chez le chien et chez l'homme (PINCUS).

2. — LE DIABETE STEROIDIEN EXPERIMENTAL.

A) *PRODUCTION DU DIABETE STEROIDIEN.*

En 1938 LUKEN et DOHAN ont montré que le diabète observé après pancréatectomie totale était éffacé par la surrénalectomie bilatérale, qu'il réapparaissait ensuite par injection d'extrait cortical. Par la suite LAZAROW et BERMAN en 1948, KOBERNIK et MOORE en 1950 ont obtenu un diabète en administrant de la cortisone à des rats et des lapins.

Pour se manifester l'action diabétogène nécessite des conditions particulières. Pancréatectomie partielle préalable, régime hyperglucidique, doses élevées de cortisone, 100 mg par jour chez le rat de 200 g., adjonction d'acide déhydroascorbique ou de gluthation. Dans ces conditions la glycosurie apparait avant le 4ème jour, atteint son maximum le 7ème et rétrocède par la suite malgré la poursuite du traitement, il peut alors disparaitre totalement ou se stabiliser à un taux inférieur. Le trouble de la glycorégulation est réversible et ne persiste jamais après la suspension du traitement, à moins que l'animal n'ait subi au préalable une pancréatectomie sub-totale.

Le même phénomène a été observé par FRANCKSON et Coll., par INGLE, LI, EVANS en 1946, par l'administration de 5 mg de cortisone à des rats de 200 g normaux ou hypophysectomisés.

B) *CARACTERES DU DIABETE STEROIDIEN EXPERIMENTAL.*

a) Caractère transitoire du diabète.

Le fait a été observé par tous les auteurs ; le diabète stéroïdien expérimental régresse et disparait à l'arrêt des injections d'hormones et quelque fois malgré la poursuite de ces mêmes injections.

On a aussi observé une augmentation de la tolérance aux glucides après un certain temps de traitement, celle-ci serait due à une amélioration de la riposte insulinique. FRANCKSON, HAUSBERGER, ABRAMS en 1953 ont montré que les 11 oxy-stéroïdes étaient susceptibles de provoquer une hyperplasie avec néoformation cellulaire des cellules béta des ilots de Langerhans source d'insuline.

b) Augmentation du glycogène hépatique.

On constate lors de la production d'un diabète stéroïdien, une mobilisation du glycogène vers le foie, même chez des animaux à jeun. Ce fait serait dû à une limitation du catabolisme du glycogène (LONG 1953) et à la mise en circulation de précurseurs du glucose.

c) Insulino résistance.

De nombreuses expériences ont montré que des rats normaux ou surrénalectomisés traités par les 11 oxy-stéroïdes demeuraient anormalement résistants à l'insuline GRATTAM, JENSEN, INGLE en 1945 et LONG 1940.

d) Action catabolique sur les protides.

LONG et 1940, INGLE en 1946 ont montré que l'administration des 11 oxy-stéroïdes déterminait une fonte du tissu lymphoïde avec diminution des lymphocytes et des éosinophiles, une involution du thymus, un ralentissement des processus de réparation tissulaire. Ce catabolisme protidique qui se traduit par une production exagérée de déchets tels que : urée, acide urique, créatine, n'est pas réduit par l'administration d'insuline. (INGLE 1946).

e) *Action catabolique sur les lipides.*

Les 11 oxystéroïdes activent le catabolisme lipidique comme le montre l'élévation de la lipémie (KOBERNICK), la stéatose hépatique (BAKER 1948), l'hypercholestérolémie. On admet enfin que les dérivés cortisoniques inhitent la lipogénése.

f) *Absence d'acidose.*

Pour certains auteurs les hormones cortico-surrénales sti-

mulent le cétogénèse (TEPERMAN 1951. Pour d'autres tels LUKEN et KINSEL la cortisone et l'hydrocortisone ont des effets anticétogéniques. En 1953 SCOTT et ENGEL ont montré que si le froid augmente fortement la cétogénèse chez le rat, la cortisone administrée préalablement à la dose de 5 mg pendant quelques jours réduit cet effet. Or si l'on double ou si l'on prolonge ce traitement l'effet anticétogénique s'efface. De plus des observations aussi nombreuses que démonstratives montrent que la cortisone favorise l'apparition des corps cétoniques pour peu que l'animal reçoive un régime pauvre en glucide. Cette question est encore à l'étude mais il semble que l'on doive tenir compte de la réponse insulinique ; des doses faibles de cortisone ne peuvent annihiler la décharge d'insuline et il n'y a pas d'acidose, pour des doses plus élevées la réponse insulinique est neutralisée et les corps cétoniques apparaissent dans l'urine.

Voici résumés les caractères essentiels du diabète stéroïdien expérimental, il convient d'en étudier maintenant le mécanisme.

C) *MECANISME DU DIABETE STEROIDIEN.*

Comme tous les problèmes qui ont trait à la physio-pathologie, plusieurs théories s'affrontent pour expliquer le mécanisme du diabète stéroïdien.

THEORIE DE LA SURPRODUCTION.

En 1940 l'idée d'une néoglycogénèse à partir de matériel protidique était avancée par LANG pour expliquer l'effet diabétogène constaté. En 1941 INGLE opérant sur le rat montrait que cette source accessoire de glucose ne correspondait pas aux quantités de sucre excrétées. Ces mêmes résultats furent confirmés par de nombreux auteurs et en particuliers par CONN et ses collaborateurs qui expérimentaient sur l'homme.

THEORIE DU DEFAUT D'UTILISATION.

L'idée d'une non utilisation du glucose est fondée sur les deux expériences suivantes :

1) Des rats partiellement dépancréatés, ne présentant au-

cune glycosurie spontanée, excrétent lorsqu'on leur administrent des extraits surrénaux la totalité des hydrates de carbone ingérés. (INGLE, THORN 1940)

2°) Chez le rat normal la tolérance glucidique est telle qu'elle ne peut-être débordée par un quelconque apport de sucre, d'ou l'idée d'un ralentissement dans le catabolisme des glucides devant l'hyperglycémie observée. Ce défaut d'utilisation du glucose peut être expliqué de différentes façons.

a) *Effet anti insulinique.*

Deux processus peuvent l'expliquer ; la synergie des hormones hypophysaires corticotropes et de la cortisone, en limitant l'aptitude des tissus à fixer l'insuline freinerait la transformation du glucose en glycogéne. Par ailleurs les extraits surrénaliens auraient un effet inhibiteur sur l'héxokinase de Cori et entraineraient une limitation de la phosphorilation du glucose (COLOVICK 1948); cette hypothèse n'a pas été vérifiée, de plus comme l'a montré RUSSEL en 1951 c'est la partie amorphe qui possède ces propriétés, à l'exclusion de la cortisone.

b) Surproduction de glucose.

En 1952 WELT et STETTEN montrent que des rats anesthésiés et immobiles perfusés par des solutions de glucose marqué produisent à partir des sources endogènes des quantités de glucose anormalement élevées égales à 7 fois la valeur normale. D'un autre coté RENOLD et HASTINGS mettant des tranches de foie dans un liquide physiologique enrichi en carbone marqué constatent :

Si le foie provient d'un animal sain il produit un peu plus de glucose qu'il n'en consomme.

Si l'animal est diabétique la consommation de glucose diminue de moitié et la production double ; après administration de cortisone la production est toujours élevée mais pour une consommation qui est redevenue normale.

c) *Abaissement du seuil renal du glucose.*

En 1949 CONN LOUIS et JOHNSTON ont invoqué une baisse du seuil rénal du glucose pour expliquer la glycosurie

observée au cours du diabète stéroïdien. Cette hypothèse n'a jamais été vérifiée expérimentalement. Bien plus, dans des expériences très fines effectuées en 1951 et qui consistaient en mesure de filtration et de réabsorption tubulaire chez des patients soumis à l'ACTH, LAMBER et Coll. ont montré que cette hormone n'a aucune action spécifique sur la capacité de réabsorption du glucose.

d) Troubles du métabolisme intermédiaire.

En 1951 FAJANS et CONN observant que des doses diabétogènes d'ACTH produisaient une chute du glutathion et une augmentation du métabolisme des purines ont pensé que le diabète stéroïdien pouvait trouver son origine dans une défaillance de ce transporteur d'hydrogéne. Or on a pu montré depuis que non seulement le glutathion ne protégeait pas les rats contre le diabéte induit par les stéroïdes mais encore qu'il l'aggravait.

EN RESUME. — La glycosurie du diabète stéroïdien dépend de la glycémie tout comme celle du diabète banal. Quant au mécanisme de l'hyperglycémie et de l'intolérance au glucose, il comporte à la fois des troubles d'utilisation du glucose, une inactivation de l'insuline et, dans une mesure sans doute plus grande que dans le diabète pancréatique, une néoglucogénèse intense.

3. — RAPPORT DU DIABETE STEROIDIEN ET DU DIABETE HYPOPHYSAIRE EXPERIMENTAL.

Les effets de l'hypophysectomie sur le métabolisme glucidique sont sensiblement les mêmes que ceux provoqués par la surrenalectomie. Dans les deux cas le taux de glucose sanguin doit être maintenu par un régime hyperglucidique, la constance de ce taux étant très sensible au jeûne et à l'insuline, L'hypersensibilité à l'insuline semble due à une activité accrue de l'hormone pancréatique et à une lenteur dans la mobilisation du glycogène hépatique en fonction de la glycémie. Il semble que, tout comme chez l'animal privé de ses cortico-surrénales l'adrénaline soit moins apte à mobiliser le glycogène hépatique.

(LAMOTTE-BARILLON 1940, De BODO). En résumé tout comme après surrénalectomie il y a après hypophysectomie une utilisation périphérique du glucose accrue et une gluconéogénèse hépatique réduite.

A) *PHENOMENE DE HOUSSAY.*

Expérimentant sur le crapaud et le chien, HOUSSAY a montré en 1930 que l'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse réduit de façon remarquable la gravité du diabète provoqué par pancréatectomie. Il observe en particulier une réduction importante, voire une disparition de la glycosurie, de l'hyperglycémie, de l'acétonurie, de l'hyperazotémie ; la sensibilité à l'insuline est intense, l'amaigrissement est arrêté, la survie est prolongée de 6 à 9 mois.

B) *EFFETS DIABETOGENES DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES.*

L'injection d'extraits hypophysaires à des animaux préparés comme il a été dit au chapitre précédent rétablit le diabète dans sa forme complète.

A partir de 1932, EVANS, MEYER, SIMPSON d'une part, HOUSSAY et YOUNG d'autre part ont fixé les caractères principaux du diabète obtenu par injections d'extraits hypophysaires à des animaux sains.

C) *CARACTERES DU DIABETE HYPOPHYSAIRE EXPERIMENTAL.*

Après un temps de latence de quelques jours le diabète apparaît avec les caractères maintenant bien connus : hyperglycémie, glycosurie, hyperlipémie, hypercétonurie, azoturie, perte de poids. Ce diabète disparait par hépatectomie.

Lorsque le diabète produit disparait à l'arrêt du traitement, on parle alors du diabète idiohypophysaire de HOUSSAY ; mais il est des cas ou l'ACTH ayant été injecté pendant un temps relativement long, le diabète ne disparait plus après l'arrêt du traitement, on parle du diabète métahypophysaire de YOUNG.

a) *Lésions des ilots de Langérhans.*

Elles portent sur les cellules béta et vont de la dégranula-

tion à l'atrophie hyaline (RICHARDSON et YOUG). Ces mêmes lésions se retrouvent dans le diabète pancréatique et semblent témoigner qu'après une phase hypophysaire, la perturbation trouve son origine dans les ilots du pancréas.

b) *Principes diabétogènes.*

Ce n'est qu'assez récemment que par la purification des extraits hypophysaires on a pu apporter une explication satisfaisante à cette question. Il est d'une part établi que l'ATCH exerce son effet diabétogène par l'intermédiaire des surrénales ; mais de plus il a été isolé un second principe hypohysaire que REID et CAMPBELL en 1949 ont identifié à l'hormone de croissance et qui a elle aussi des propriétés diabétogènes.

La même année HOUSSAY et ANDERSON en injectant 10 à 20 mg d'hormone de croissance purifiée à des chiens ont provoqué un diabète permanent avec atteinte des cellules béta des ilots de Langerhans.

En 1935 ZUNK et LABARRE ; MILMAN et RUSSEL en 1949 ont montré que l'hormone somatotrope était susceptible de créer un hypoglycémie : « grâce à un accroissement de la décharge insulinique dans le sang veineux pancréatique par incitation directe de l'insulinosécrétion ».

Il semble donc que dans un premier temps on ait une augmentation de glucose sanguin à laquelle correspond des décharges insuliniques répétées ; ce n'est que lorsque l'organisme ne possède plus de tissu pancréatique insulaire actif que le diabète apparait. Cette atteinte du tissu pancréatique s'explique par la théorie de « l'épuisement par forçage » que HEDON et LOUBATIERES ont énoncé en 1949.

D) *SYNERGIE ENTRE FACTEURS DIABETOGENES HYPOPHYSAIRES ET HORMONES CORTICO-SURRENALIENNES.*

Dés 1940 LONG montre que des rats dépancréatés et surrénalectomisés ne font de diabète que si à des doses diabétogènes d'extraits hypophysaires on associait un extrait cortical. REID en 1953 signale que bien que l'ACTH soit dépourvu d'action diabètogène chez le rat normal elle renforce l'activité diabètogène de l'hormone de croissance purifiée. Enfin les expériences

de STADIE en 1952 montrent que l'association cortico-hormone somatotrope avait des effets anti-insuliniques très nets.

II. — LE DIABETE STEROIDIEN HUMAIN PROVOQUE.

1. — DIABETE STEROIDIEN CHEZ LES SUJETS A METABOLISME GLUCIDIQUE NORMAL.

A) *PRODUCTION D'UN DIABETE PAR ADMINISTRATION D'ACTH.*

On ne discute plus actuellement le fait que des doses élevées de cortisone, d'hydrocortisone ou d'ACTH sont nécessaires pour obtenir chez l'homme un diabète. Certains auteurs ont cependant pensé que lorsque l'expérimentation aboutissait à un diabète, elle révélait une prédisposition morbide, tant est large la tolérance glucidique chez le sujet normal. Quoiqu'il en soit les observations ne manquent pas : en 1943 BROWWE observa le premier une réduction de la tolérance aux hydrates de carbone chez un homme traité pendant deux jours par 40 mg d'ACTH. En 1948 CONN, LOUIS, WHEELER réalisèrent un véritable diabète en injectant à des volontaires 120 à 150 mg d'ACTH. Outre l'hyperglycémie et la glucosérie, les sujets avaient un bilan azoté négatif, insuffisant toutefois pour expliquer une néoglycogénèse protidique ; aucun sujet ne développa d'acidose et la glycémie redevint normale dès l'arrêt du traitement. En 1951 QUERIDO et ses collaborateurs avec des doses faibles de l'ordre de 30 mg mais très fractionnées ont obtenu des modifications nettes de la glycémie.

B) *EFFET DES DOSES THERAPEUTIQUES D'ACTH ET DE CORTISONE SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE.*

Il est admis qu'avec des doses thérapeutiques, c'est à dire ne dépassant pas 50 mg pour l'ACTH, 150 mg pour la Cortisone et en opérant sur des sujets ne présentant pas d'état prédiabétique on obtient théoriquement jamais de diabète stéroïdien.

Sur plusieurs milliers d'expérimentations pratiquées à partir de 1953 par différents auteurs tels que BUNIN, KALTAN, MC EVEN, BOOKMAN, et tant d'autres, les conclusions sont les mêmes : le pourcentage des malades traités par Cortisone et présentant un diabète stéroïdien est d'environ 3 % encore que l'on ait pu chez la plupart d'entre eux mettre en évidence

un dysfontionnement plus ou moins discret de la régulation glucidique, antérieur à l'apparition clinique de l'affection. Toutefois pour minime qu'elle soit, la perturbation du métabolisme des glucides, sous l'influence des traitements stéroïdiens n'est pas nulle. Elle consisterait au moins dans les stades initiaux en une élévation nette de la glycémie à jeun et une augmentation anormale de la tolérance à l'insuline.

C) *ETUDES DU COEFFICIENT D'ASSIMILATION DU GLUCOSE PENDANT LES TRAITEMENTS A LA CORTISONE ET A L'ACTH.*

C'est par l'étude de ce cœfficient que certains auteurs ont essayé de comprendre le mécanisme par lequel l'organisme normal s'oppose à l'effet diabètogène des hormones surrénaliennes. BASTENIE et CONARD ont pu montrer que l'administration de cortisone modifiait le métabolisme glucidique même chez l'individu non diabètique, l'absorption de chlorure de sodium ou de potassium aggravait ou réduisait respectivement l'action des stéroïdes sur le métabolisme des sucres.

D) *ETUDE DES VARIATIONS DU PHOSPHORE INORGANIQUE AU COURS DES EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE.*

Il s'agit là de constatations anciennes, sur lesquelles peu de travaux récents ont été effectués. En 1949 THORN montrait que le sujet non diabètique traité de façon permanente par l'ACTH présente, lorsqu'on le perfuse avec une solution de glucose les mêmes modifications du phosphore inorganique sérique que le sujet non traité par ACTH. Physiologiquement bien qu'il existe des corrélations entre l'assimilation des glucides et la baisse du phosphore les modifications entrainées sont trop faibles pour avoir une signification clinique. Néanmoins après administration de doses élevées d'hormone hypophysaire corticotrope on observe une inhibition nette des variations du phosphore, ainsi on peut admettre que les hormones corticosurrénales interviennent dans les mécanismes de phosphorilation du glucose.

E) *ETUDE DE L'ACTIVITE DE L'INSULINE*

L'activité de l'insuline est variable d'un sujet à l'autre mais

on a pu conclure en confrontant de nombreux tests expérimentaux ou thérapeutiques que l'action de l'insuline est influencée par le corticothérapie et qu'en particulier :

L'action de l'insuline est diminuée dans une première période de traitement, qu'un retour à une sensibilité normale ou même accentuée s'observe après une assez longue période de traitement, et qu'une augmentation de sensibilité se produisait après toute interruption brutale de la thérapeutique cortisonique.

F) *HYPOGLYCEMIE PAR SEVRAGE DE CORTISONE*

Cette hypersensibilité à l'insuline qui se manifeste par une chute de la glycémie atteint son maximum entre les quatrième et neuvième jour du sevrage, après quoi elle semble disparaître assez rapidement quoiqu'on l'ait vu persister quinze jours après l'arrêt du traitement. Cette hypoglycémie s'explique aisément quand on sait qu'un hypocorticisme passager se manifeste après un arrêt brutal de la corticothérapie. Le fait a été signalé dès 1950 par SPRAGUE, POWWER, MASON. O'DONNEL a même constaté une atrophie des cellules des zones fasciculaire et réticulaire.

Outre cette sensibilité anormale à l'insuline on peut par le laboratoire déceler l'insuffisance fonctionnelle de la corticosurrénale : abaissement des 17 céto stéroïdes urinaires (SPRAGUE 1950), riposte éosipénique anormale à l'administration d'ACTH (MACH MUSSO BORTH 1951).

G) *EFFET DE LA CORTISONE ET DE L'ACTH SUR LE SEUIL RENAL DU GLUCOSE*

Se basant sur les grandes variations de la glycosurie par rapport à la glycémie certains auteurs en particulier CONN en 1948, GILBERT-DREYFUS en 1951 ont pu penser qu'un abaissement du seuil renal devait intervenir dans les troubles observés, bien plus, KASS, IMBAR et FINLAND ont même prétendu réaliser un diabète rénal par injection d'ACTH. Ces affirmations sont discutables, en effet de nombreuses observations montrent l'existence d'hyperglycémie sans glycosurie, par ailleurs KENDRIK a montré que sous corticothérapie on avait au niveau du rein une augmentation importante du taux

de filtration. Sans faire appel à un hypothétique abaissement du seuil renal, la glycosurie s'explique en considérant qu'une augmentation même modérée du glucose dans le liquide de filtration peut déborder les capacités de réabsorption et produire ainsi la glycosurie.

H) *EFFET DES GLUCO-STEROIDES SUR LE METABOLISME AZOTE.*

Aux doses therapeutiques l'effet des gluco-corticoïdes sur le métabolisme azoté est peu apparent. Cependant chez des sujets sous ACTH, THORN , a observé une augmentation de l'azote urinaire dépassant 58 %, cette perte d'azote coïncidant avec une élimination de potassium et de phosphore traduit un catabolisme protidique accru. En outre THORN, PRUNTY, FORSHAM en 1947 ont montré que ce traitement s'accompagnait d'une forte excrétion urinaire d'acides aminés provenant semble-t-il des tissus lymphoïdes.

I) *EFFET DES GLUCO-STEROIDES SUR LE METABOLISME DES GRAISSES.*

L'expérimentation et les observations relatives à cette question sont peu nombreuses mais on peut résumer ainsi les données que nous possédons.

Il semble que l'hormone hypophysaire corticotrope ainsi que la cortisone facilitent la destruction des graisses et la cétogénèse, cet effet parait surtout intense chez les addisoniens. C'est ce qui ressort des observations de PERERA d'une part, de CELLES, SPRAGUE, BENNET, SLESSOR en 1949. Notons que MARGEN au contraire a constaté un abaissement de la cétonurie sous ACTH.

Par ailleurs les mêmes observations contradictoires se sont fait jour au sujet du taux du cholestérol sanguin.

Quoiqu'il en soit l'action sur le métabolisme des graisses est indiscutable mais elle est plus facile à constater cliniquement qu'à démontrer biologiquement.

On connait en effet l'obésité des syndromes d'hypercorticime chronique, de même que l'on sait que l'emploi de la cortisone s'accompagne presque toujours lorsqu'elle est suffisamment prolongée d'une augmentation de poids qui n'est pas

uniquement due à la rétention d'eau que peut provoquer cette hormone (STOERK, PORTER).

Enfin il est permis actuellement d'affirmer que les corticoïdes provoquent une légère augmentation du cholestérol sanguin et des phospholipides (ADLESBERG et Coll.).

2. — ETUDE DE SUJETS DIABETIQUES.

Il s'agit du problème des diabètes traités par la delta-cortisone ou ACTH ; peu de publications ont été faites à ce sujet. A de très rares exceptions près ces publications indiquent une aggravation du diabète (BOLAND en 1949, PERERA en 1951) nécessitant des doses élevées d'insuline.

L'aggravation du diabète est plus marquée lorsque cœxiste une maladie d'Addison (SPRAGUE KEPLER). L'action cétogénique est par contre discutée. Pour BAIRD et MUNRO (1954). L'action diabètogène s'accompagne d'acidose ; pour d'autres tel que FAJAN en 1951 la cortisone a un effet anticétogénique allant même jusqu'à la réduction de l'hypercétonémie provoquée par le jeûne.

Il semble qu'il faille tenir grand compte de l'état physiologique du sujet :
Absence de corp cétonique chez le sujet susceptible de répondre par une décharge insulinique ; acidocétose lorsque la capacité fonctionnelle des surrénales est par trop réduite.

Rappelons que certains auteurs ont rapporté quelques cas exceptionnels dans lesquels l'administration d'ACTH ou de cortisone amenait une amélioration paradorale du diabète. (BASTENIE 1953 HOWARD).

4. — ETUDE DE SUJETS ATTEINTS D'HYPOGLYCEMIE SPONTANEE.

Cette action diabètogène des corticoïdes pourrait théoriquement être employée dans le traitement de l'hyperinsulinisme.

Il semble que MC QUARRIE et ses collaborateurs aient été les premiers à tenter cette thérapeutique. L'effet obtenu pour spectaculaire qu'il soit n'est malheureusement que trés transitoire.

Les doses employées sont dans les limites physiologiques 50 à 60 mg d'ACTH, 150 à 200 mg de cortisone. En un laps de temps relativement court la glycémie retrouve ou dépasse son taux normal, mais dans la majorité des cas elle ne s'y maintient pas et redescend à un chiffre trés bas et ce, malgré une augmentation des doses d'ACTH.

On a pu montrer expérimentalement que le cœfficient d'assimilation glucidique trés élevé avant tout traitement reprend sous corticothérapie des valeurs normales, mais que rapidement le traitement perd ses effets et l'assimilation glucidique s'accroit, atteignait des valeurs extrèmes.

4. — PATHOGENIE DU DIABETE STEROIDIEN

Comme pour de nombreux autres problèmes de pathogénie le mécanisme du diabète stéroïdien reste obscur et nous en sommes réduits à formuler des hypothèses.

On peut tout d'abord écarter comme agent exclusif la néoglycogénèse d'origine protidique. Il a été vérifié maintes fois quelle était insffisante pour expliquer la génèse du diabète.

En 1948 CONN et ses collaborateurs ont retenu les possibilités suivantes :

1) Réduction de la production de l'insuline.

2) Réduction de l'activité de l'insuline.

La première hypothèse est étayée par des faits précis CONN, LOUIS et JOHNSON en 1949 ont montré que le taux de gluthation variait en raison inverse de celui des hormones surrenaliennes et qu'il existait en faible quantité au cours du diabète stéroïdien, d'ou l'explication : certains corps en particulier les 11 oxystéroïdes inhiberaient la synthèse des précurseurs de l'insuline.

Il semble au contraire que dans les cas où il n'y a pas d'insuffisance pancréatique l'organisme réponde par une augmentation de la sécrétion d'insuline à toute attaque surrénalienne : l'augmentation de poids observée au cours des traitements stéroïdiens implique une lipogénèse importante, impossible en l'absence d'insuline, le fait que le diabète stéroïdien soit

habituellement bénin implique là encore une aptitude du pancréas à réagir.

Par contre la deuxième hypothèse parait plus conforme à la vérité. Les expériences de STADIE en particulier montrant une diminution de l'activité périphérique de l'insuline sous l'action synergique de la cortisone et de l'ACTH rendent remarquablement compte de l'insulino-résistance observée en clinique. Une expérimentation plus poussée devra être faite pour vérifier cette hypothèse.

CONCLUSIONS

Nous venons de voir ce qu'est le diabète stéroïdien chez l'homme ; il est caractérisé par :

— Son caractère fugace.
— Son insulino-résistance.
— Sa nature bénigne.
— L'absence d'acidose.
— Son équilibre azoté négatif.

Chez l'individu sain la corticothérapie est incapable de faire apparaitre un diabète quoiqu'elle provoque une modification du métabolisme des hydrates de carbone.

Cette modification détermine chez le sujet diabètique une aggravation quasi constante mais d'intensité variable. Plus précisément l'effet est faible dans le diabète floride ; il s'accompagne d'acidose dans les grandes insuffisances pancréatiques. Enfin il renforce la flèche d'hyperglycémie provoquée au point que l'on peut se servir de ce test pour dépister les états prédiabètiques.

Le mécanisme du diabète stéroïdien reste obscur, cependant une expérimentation plus poussée devrait pouvoir mettre en évidence l'inhibition de l'activité de l'insuline.

Nous avons envisagé dans la première partie les conditions

DEUXIEME PARTIE

Clinique

Nous avons envisagé dans la première partie les conditions expérimentales de production d'un diabète stéroïdien chez l'animal puis chez l'homme ; il convient d'étudier maintenant les base de la corticothérapie en Thérapeutique et plus particulièrement dans les maladies hépatiques.

I. — AVANT PROPOS

L'emploi intensif et généralisé des dérivés cortisoniques, que justifiaient d'ailleurs leur possibilités thérapeutiques, a conduit à des excès. Avec l'expérience on a pu fixer de façon précise son emploi.

Dans le traitement des maladies du foie ses indications sont :

— Les hépatites aigües.

— Les cirrhoses avec ou sans rétention sodée.

1. — BASES THEORIQUES DE LA CORTICOTHERAPIE DANS LES AFFECTIONS HEPATIQUES.

A) Action anti-inflammatoire.

Comme dans de nombreuses autres affections, l'action anti-inflammatoires des corticoïdes justifie leur emploi dans les hépatites aigües ictérigènes et de façon moins bien expliquée au cours des poussées évolutives des cirrhoses.

B) Effets métaboliques.

Les corticoïdes doivent concourir à corriger les perturbations entrainées par la grande insuffisance hépatique. C'est ainsi que l'augmentation du catabolisme des protides peut entrainer une augmentation de la sérine plasmatique et une chute des gammaglobulines qui sont habituellement augmentées dans les hépaties chroniques. De même ils élèvent la lipémie et la cholestérolémie anormalement bases dans les cirrhoses.

L'hypercoagulabilité entrainée par la cortisone compense l'hypocoagulabilité cirrhotique.

Enfin la delta-cortisone à l'encontre de la cortisone peu déclencher une diurése importante ce qui est un avantage dans les cirrhoses décompensées.

2. — CORTICOTHERAPIE AU COURS DES CIRRHOSES.

Au cours de l'évolution des cirrhoses la corticothérapie est surtout utilisée en raison de son éventuelle action sur la diurèse ; on sait en effet que c'est l'excès de sodium qui conditionne la rétention hydrique des cirrhoses hydropiques. Cette rétention exagérée des ions Na est due à un hyperaldostéronisme qui freine la natriurie de mécanisme de cet hyperaldostéronisme est fort obscur et l'on admet que la delta cortisone peut dans certains cas s'opposer à cette action et permettre la diurése hydro-sodée. (Nous possédons avec les spironolactones des substances dont l'action anti-aldostéronique est élective et permet un asséchement plus rationnel des sépanchements cirrhotiques).

3. — CONDUITE DU TRAITEMENT.

A l'exception de quelques contre-indications que nous envisagerons au chapitre suivant, la corticothérapie s'applique à toute cirrhose ascitique surtout quand il s'y associe comme c'est fréquemment le cas anorexie et amaigrissement.

La delta cortisone est le meilleur corticoïde dans les cirrhoses. Elles est prescrite à la dose moyenne de 40 mg les premiers jours puis maintenue à 30 mg. On adjoint 2 grammes de chlorure de potassium et un régime désodé. Dans les cas favorables (1/3 des cas environ) on voit survenir entre le troisième et le septième jour du traitement une élévation importante de la

diurése hydro-sodée ; le traitement doit être alors poursuivi jusqu'à assèchement total, avec des doses dégressives.

Dans certain cas la corticothérapie reste sans effet on doit alors persévérer jusqu'au 10e jour car on peut assister à des succès tardifs. Sinon on essaiera l'association à un autre diurétique avant d'abandonner la corticothérapie.

Il est important de noter qu'il ne s'agit là que d'une médication symptomatique qui ne peut en aucun cas aboutir à la guérison de la cirrhose qui restera sous la menace de rechute, ou de complication, le processus morbide continuant à évoluer à bas bruit.

II. — TROUBLES DU METABOLISME HYDROCARBONE OBSERVES AU COURS DU TRAITEMENT DES CIRRHOSES PAR LA *DELTA-CORTISONE* ET SIGNALES PAR DES AUTEURS FRANÇAIS.

Depuis 1956 de nombreux auteurs se sont intéressés aux troubles métabolismes des glucides engendrés par la delta-cortisone ; mais l'intérêt a toujours été renouvelé d'une part par la discordance relative des signes observés et d'autre part par la recherche continuelle d'une explication satisfaisante du diabète stéroïdien.

DUPUY VALLIN et leurs Collaborateurs en Janvier 1957 rapportent 12 cas de cirrhose ascitique traités par la Delta-cor- et notent que :

1) La fréquence des troubles glycorégulateurs ont été observés dans quatre cas soit un pourcentage de 30 %.

2) Que la glycosurie ne s'accompagne pas constamment d'hyperglycémie ; dans deux cas la glycémie est normale, dans un cas elle augmente passagèrement pour se fixer ensuite à un taux inférieur à la normale, dans un cas elle suit divers variations autour du taux normal.

3) L'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne au lendemain du traitement un résultat différent de celui que l'on obtenait avant de l'entreprendre.

4) L'évolution est assez capricieuse mais l'apparition de la glycosurie au cinquième jour du traitement est à retenir.

5) Les troubles peuvent disparaître spontanément avant l'arrêt du traitement, mais ils peuvent aussi lui survivre.

6) Il s'agit de phénomènes essentiellement biologiques sans signe clinique de diabète.

7) Aucun malade n'a présenté de diabète après l'arrêt de la thérapeutique.

LAMACHE BOUREL CHEVREL et Coll. en 1957 ont étudié 29 cirrhoses traitées par cortisone puis hydrocortisone et comprenant : 14 cas de cirrhose anascitique
15 cas de cirrhose ascitique.

ils observent deux types de troubles de la régulation glucidique.

1) Dans 25 % des cas environ, une hyperglycémie modérée apparait (aux environ de 1,40 g/l), il s'agit d'une perturbation transitoire, non accompagnée de glycosurie ni de signe clinique de diabète.

2) Chez deux malades par contre s'est développé un véritable état diabètique. Dans un cas la glycémie à 3 g s'est accompagnée de glycosurie et d'augmentation passagère de la diurèse ; sans modification du schéma thérapeutique, sans introduction d'insuline, ce diabète a disparu spontanément. Dans un cas un diabète important est apparu et il fut nécessaire d'interrompre le traitement hormonal. Par la suite le diabète s'est progressivement atténué et a disparu.

TRAISSAC ET PORTALIER rapportent en 1957 le cas d'un tuberculeux pulmonaire porteur par ailleurs d'une cirrhose ascitogène chez qui est apparu au bout de 73 jours, alors que le malade avait reçu 930 mg de deltacortisone un diabète stéroïdien sivère.

Ce diabète disparait lentement à l'arrêt du traitement, il réapparait à la reprise de celui-ci pour disparaître quand la corticothérapie est supprimée. Son apparition fut brutale avec glycémie et la glycosurie élevées, sans acido-cétose. Il y eut un certain degré d'insulino-résistance, auquel firent suite des accidents d'hypoglycémie. L'arrêt immédiat de l'insuline n'entraina pas la réapparition du diabète. A la reprise de la deltacortisone une hyperglycémie apparut accompagnée d'une glycosurie modérée qui disparurent à l'arrêt du traitement. Les auteurs concluent que les perturbations glucidiques observées chez ce malade correspondent par bien des points aux critères du diabète stéroïdien.

BESSET, JOUD, BALAY, VACHON étudiant les effets de la triamcinolone seule ou associée sur le métabolisme des glucides rapportent en 1961 les observations de 18 malades dont 16 concernent des cirrhoses éthyliques ascitiques, et constatent que : dans 6 cas il y a eu apparition ou aggravation de troubles de la régulation glucidique.

Dans 10 cas il existe une élévation de la glycémie de base.

La flèche d'H.G.P. passe souvent de la deuxième à la première heure. L'aire du triangle d'hyperglycémie ne parait pas trop perturbée.

La durée et la dose de produit ne semble pas apporter de modifications très nettes.

Les accidents paradiabétiques ne persistent pas après l'arrêt de la thérapeutique, et ne necessitent que rarement (1 cas) l'emploi d'hypoglycémiants.

FRAISSE PLAN ET BLONDEL en 1957 ont étudié l'action de la deltacortisone sur 18 malades atteints de cirrhoses éthylique avec ascite, et n'ont observé aucun cas de diabète.

CACHIN PERGOLA et Coll. rapportent en 1957 une étude portant sur 50 cas de cirrhoses dont 5 étaient anascitiques 21 ascitiques, et 14 étaient représentées par des formes gravissimes. Toutes ont été traitées par la deltacortisone.

Une glycosurie passagère a été observée dans deux cas. Elle n'a chaque fois été notée que de façon transitoire, pendant deux ou trois jours, et n'a pas nécessité l'interruption du traitement. La glycémie n'a jamais été élevée.

VACHON, TAINE, AIMARD, PAILLOUD, ont par contre montré dans un autre article la fréquence des troubles de la glyco-régulation au cours des hépatites chroniques traitées par la delta-cortisone. Ils ont étudié la fréquence des diabètes et des paradiabètes sur un lot de 102 malades atteints de cirrhoses et comprenant :

16 Cirrhoses pigmentaires.

86 Cirrhoses alcooliques dont 38 ascitiques. Ils ont découvert 16 cas de diabète vrai soit un pourcentage de 18,6 %. La date d'apparition est difficile à préciser, les deux affections semblent évoluer parallèlement. Dans deux cas il s'agissait d'un diabète antérieur connu depuis de longues années. Il est possible qu'il ait favorisé l'apparition de la cirrhose par la polydipsie qu'il déterminait. Le diabète des cirrhotiques est un diabète bénin sauf dans un cas où il y a eu des corps cétoniques dans les urines avec acidose.

L'évolution de ce diabète est sans particularité sauf dans un cas où l'évolution régressive a précédé l'aggravation et la décompensation.

Les auteurs étudient ensuite les rapports de l'hépatite avec le type anatomo-pathologique.

	DIABETE	PARADIABETE	TOTAL
Cirrhoses anascitiques 38	3 8 %	16 42 %	50 %
Cirrhoses ascitiques Hypertrophiques 48	13 27 %	24 50 %	77 %

Donc le diabète vrai est relativement rare, mais les états paradiabétiques révélés par la courbe d'hyperglycémie sont d'une grande fréquence. Mais il y a une nette différence entre cirrhose ascitique et anascitique hypertrophique, dans le premier cas 8 % de diabète mais 42 % de paradiabète dans le deuxième 27 % de diabète et 50 % de paradiabète.

Deux ans plus tard ces mêmes auteurs reprenant une série de 62 cirrhotiques soumis à la delta-cortisone observent l'apparition de 7 glycosuries.

1) Chez les malades il s'agissait d'un diabète avec hyperglycémie qui nécessite l'utilisation d'insuline ou de sulfamide hypoglycémiant, et dans deux cas d'une simple glycosurie sans hyperglycémie.

2) Il s'agit d'un diabète non acidosique bénin spontanément réversible après l'arrêt du traitement sulfamido ou insulino sensible à l'inverse du diabète stéroïdien expérimental.

3) L'effet polyurique de la delta-cortisone est souvent favorisée par cette action hyperglycémiante et pourrait accélérer l'évacuation des oedèmes et de l'ascite.

4) La comparaison des courbes d'hyperglycémie provoquée avant et pendant le traitement montre qu'il s'agit en règle géné-

rale d'un diabète révélé par la cortithérapie ; en effet chez 25 malades le profil de la courbe d'hyperglycémie provoquée est étudié avant le traitement :

A) Chez 11 malades dont la courbe était normale un seul état paradiabétique après traitement.

B) Chez 14 malades qui présentaient au contraire un état paradiabétique :

— Diabète thérapeutique : 4 cas.
— Accentuation de l'état paradiabétique = 3 cas.
— Pas de modification de la courbe d'hyperglycémie = 3 cas.
— Amélioration paradoxale de celle-ci = 4 cas.

L'existence d'un diabète associé à la cirrhose constitue une contre indication considérée suivant les auteurs comme absolue ou relative à la corticothérapie. Les auteurs de l'article estiment que sous réserve d'une surveillance rigoureuse, la delta-cortisone peut être utilisée chez de tels malades quand la gravité de la cirrhose, et plus particulièrement l'importance du syndrome ascito-oedémateux le nécessite.

En résumé.

Cinq cas de diabète provoquée par la delta-cortisone chez des cirrhotiques sont rapportés dans cet article. L'étude comparée des courbes d'hyperglycémie montre qu'en règle générale le diabète stéroïdien est une majoration d'un état paradiabètique antérieur dont la fréquence est grande au cours des hépatites alcooliques.

CATTAN, VESIN en 1957, étudient le traitement des cirrhoses ascitiques par la delta-cortisone portant sur 50 sujets et concluent que :

1) La survenue d'un diabète delta-cortisonique paraît être rare si le sujet ne présentait aucun antécédent diabètique, tout au plus limité à une glycosurie.

2) L'administration de la delta-cortisone à des diabètiques entraîne une majoration parfois considérable du diabète.

Cependant la possibilité de limiter la poussée diabètique par des hypoglycémiants ont conduit à essayer de traiter les cirrhoses ascitiques avec diabète par la delta-cortisone, et des succès ont été observés.

MULLER - BAYLE - BLONDEL

La même année ne font mention d'aucun cas de diabète chez 22 cirrhotiques traités pendant au moins 3 mois par 30 mg de delta-dehydrocortisone.

GERARD - CHABANON et collaborateurs

La même année ne notent aucune glycosurie chez 18 cirrhotiques traités par la delta-cortisone.

VESIN en 1959

Rapporte 100 observations de cirrhoses avec ascite et oedemes, traitées par la delta-cortisone à des doses de 20 mg pendant des périodes de 25 à 30 jours (en général) et observe chez deux malades présentant un état paradiabètique une poussée sévère de diabète. Par contre en l'absence de prédisposition, l'apparition de glycosurie parait rare. L'auteur conclue que dans la majorité des cas la delta-cortisone n'agrave pas le diabète ou l'état paradiabètique associé à la cirrhose, et ne doit pas être considéré comme une contrindication.

CREUTZELDT - KUHN en 1959

Rapportent 40 cas de cirrhoses traités par 100 mg de cortisone ou 30 mg de delta-cortisone ; et signalent la survenue d'une glycosurie dans 6 cas sur 40, l'aggravation d'un diabète préalable dans 2 autres cas.

TURIAF en 1960

Etudiant les complications de la cortithérapie considère que le diabète stéroïdien ne se développe que chez des sujets héréditairement prédisposés. C'est un diabète bénin cédant à la réduction du corticoïde ou à l'administration d'un hypoglycémiant.

BRICAIRE ET LEPRAT en 1960

Etudiant les accidents de la corticothérapie, signalent que le diabète stéroïdien se manifeste bien souvent par une élévation anormale de la flèche d'H G P, et parfois aussi par une glycosurie plus ou moins passagère et une hyperglycémie à jeun :

— Ce diabète se caractérise par,
— Absence d'acidose,
— Réversibilité habituelle après arrêt de la corticothérapie,
— Elévation accrue de l'azotemie,
— Dans bon nombre de cas il ne semble s'agir que de l'extériorisation d'une tendance diabètique latente. L'administration de delta-cortisone à un diabètique nécessite l'augmentation des doses d'insuline.

CACHIN en 1960

Considère que l'existence d'un diabète doit être considéré comme une contrindication majeure à la corticothérapie chez les cirrhotiques.

Des aggravations très sérieuses non réversibles ont été observées, l'équilibre du diabètique n'a pu être maintenu qu'avec des doses très supérieures à la normale.

FAURE et BAQUET rapportent en 1960 20 observations relatives à des sujets non diabètiques atteints d'hépatites ictérigénes et de cirrhoses, et traités par des doses de delta-cortisone ne dépassant pas 30 mg.

Ils étudient particulièrement :

1) La fréquence relative des diabètes vrais et des simples glycosuries, et remarquent que les modifications de glycosurie s'observent dans 30 à 40 % des cas, alors que le diabète vrai n'excède pas 2 % des cas. Cependant dans les cirrhoses c'est le diabète que l'on rencontre le plus fréquemment. Ils constatent en plus :

a) Que les troubles de la glycorégulation apparaissent précocément entre le 4^{me} et le 10^{m} jour c'est à dire au moment du déclenchement de la diurèse cortisonique.

b) Que les troubles apparaissent d'emblée avec leur maximum d'intensité.

c) Les troubles de la glycorégulation s'accompagnent fréquemment d'un amaigrissement rapide, (plusieurs kgs en quelques jours) qui n'est pas dû seulement à la perte hydrique mais aussi à la dénutrition.

d) Même en l'absence du diabète on peut observer des phénomènes d'acidose.

2) Au point de vue biologique, les auteurs précisent que l'acidocétose si fréquemment rencontrée par eux est due à un effet secondaire de la deltacortisone sur le catabolisme protidique. Enfin par la PBF ils signalent l'abondance de la teneur en glycogéne des hépatocytes, au cours des cirrhoses traitées par delta cortisone.

En conclusion les auteurs font remarquer que malgré l'intensité des troubles de la glycorégulation, ils cessent dès l'arrêt du traitement.

CONCLUSIONS

1) La première notion qui se dégage de ces travaux est la fréquence relativement grande des troubles glucidiques observés au cours des cirrhoses traitées par deltacortisone. Il n'est pas possible de fixer un pourcentage précis mais il semble que l'on doive s'en tenir à un taux variant de 15 à 30 %.

2) Deuxième point important, c'est la quasi constance de la glycosurie comme premier signe extériorisant le trouble glucidique. DUPUY la retrouve dans 33 % des cas alors que le diabète apparait avec un taux de 22 %.

VACHON sur un total de 62 cirrhotiques trouve 11 % de glycosurie et 8 % de diabète ; FAURE et BAQUET observent une glycosurie dans 30 et 40 % des cirrhoses traitées par deltacortisone.

3) Cette glycosurie apparait précocément, vers le 4^{me} ou le 5^{me} jour du traitement, elle n'est pas très élevée et son taux d'excrétion est discocié de celui du glucose sanguin. Elle peut disparaître spontanément malgré la poursuite du traitement mais aussi persister alors que le traitement est suspendu.

4) Les troubles de la glycémie viennent ensuite comme 2^{me} signe caractéristique du diabète. Elle a comme la glycosurie le caractère d'être éminemment variable. Le plus souvent elle est modérément augmentée 71 % des cas pour VACHON, mais elle peut rester normale 17 % des cas pour DURUY, dans 25 % des cas elle subirait des fluctuations autour du taux normal.

5) L'épreuve d'hyperglycémie joue un rôle important dans l'étude des troubles glycorégulateurs.

VACHON trouve pour 40 % de sujets à courbe normale un cas de paradiabète après traitement ; pour les 60 % de sujets dant l'HGP détecte un état paradiabète il trouve que :

20 % de malades feront un diabète,

20 % d'entre eux verront leur état inchangé,

20 % enfin s'amélioreront de façon paradoxale.

La comparaison des courbes avant et après traitement montre qu'il sagit d'un diabète révélé par la cortithérapie.

6) La sensibilité à l'insuline est signalée par tous les auteurs.

7) Les troubles, qui apparaissent brutalement, seraient sensibles pour certains auteurs à l'importante des doses de deltacortisone.

8) Si l'on rapporte les troubles aux formes anatomiques de la cirrhose, on les trouve plus fréquents dans les formes hypertrophiques qu'atrophiques.

9) Les troubles engendrés n'auraient qu'une traduction clinique modérée, Faure et Baquet signalent parfois une acidose et un amaigrissement qui seraient importants.

10) La PBF montre une surcharge en glycogène.

11) Si l'on compare enfin la deltacortisone aux autres corticoïdes, on constate que la fréquence des troubles du métabolisme glucidique engendrés est identique à celle observée avec la triamcinolone, mais leurs caractères sont différents.

En revanche les perturbations engendrées par la cortisone sont assez semblables, mais elles sont moins fréquentes.

12) La deltacortisone serait de tous les corticoïdes la plus apte à faire apparaitre des troubles glycémiques très proches du diabète stéroïdien de INGLE.

III) TROUBLES DU METABOLISME HYDROCARBONE OCCASIONNES PAR LA DELTA CORTISONE CHEZ 88 CIRRHOTIQUES ET OBSERVES A LA CLINIQUE DE THERAPEUTIQUE MEDICALE Pr RAYNAUD ET DANS LE SERVICE DE GASTRO ENTEROLOGIE DE L'HOPITAL CIVIL DE BENI MESSOUS Pr MINICONI.

I) MATERIEL D'ETUDE.

Sur un total de 88 malades atteints de cirrhose, traités par la delta cortisone seule ou associée 16 ont présenté des troubles plus ou moins importants du métabolisme hydro-carboné, sur lesquels on compte 6 femmes, 10 hommes. L'âge des sujets variait 25 et 70 ans la moyenne étant environ de 55 ans.

Dès leur entrée tous les malades ont été soumis a un examen clinique complet, et à un bilan paraclinique comportant de facon systématique :

A) Les examens de routine suivants :

— Hémogramme.
— Urée sérique.
— Glycémie.
— Vitesse de sédimentation globulaire.
— Examen complet des urines.

B) Un examen chimique, cytologique, bactériologique du liquide d'ascite.

C) Une exploration fonctionnel du foie.

— Fonction biliaire
  Bilirubinémie totale, libre glycuroconjuguée.
  Cholestérolémie totale.
— Fonction hépato-cellulaire.
  Cœfficient d'estérification du cholestérol.
  Taux de prothrombine, temps de proaccelérine.
  Protides totaux, albuminémie.
— Syndrome mésenchymateux.
  Rapport A/G.
  Electrophorèse sérique.
  Tests de floculation (Mc-Laghan, Hanger, Ducci, Gros)

— Syndrome de cytolyse.
Dosage des transaminases (TGO TGP)
— Tests d'exploration globale.
Epreuve d'élimination de la B.S.P.
Galactosurie provoquée.

D) Une épreuve d'hyperglycémie provoquée (en l'absence d'hyperglycémie spontanée).

E) Un ionogramme sanguin et urinaire relatifs aux taux de sodium et de potassium.

F) Une téléradiographie pulmonaire.

G) Un transit baryté Oeso-gastro-duodénal, recherchant les varices oesophagiennes, et d'éventuelles lésions gastroduodénales contrindiquant la corticothérapie.

H) Une laparoscopie a été pratiquée dans 13 cas, elle a toujours été suffisante pour affirmer le diagnostic.

I) Une ponction-biopsie de foie a été réalisée dans 4 cas, 3 de façon systématique, une pour parfaire le diagnostic laparoscopique.

2) *CONDUITE DU TRAITEMENT.*

Le diagnostic de la cirrhose étant fondé sur la conjonction des signes cliniques des tests hépatiques et des résultats de la laparoscopie, le schéma thérapeutique utilisé à été celui-ci :

REGIME modérément désodé 1,50 g de ClNa par jour, sevrage alcoolique absolu.

MEDICATIONS : Chez ces 16 malades la corticothérapie a toujours été tentée d'emblée par administration de 30 à 40 mg de deltacortisone par jour, la fuite potassique a été prévenue par la prise quotidienne de 1 g de ClK.

Dans les cas favorables (8 cas) la cortithérapie a été poursuivie jusqu'à asséchement complet.

Dans les autres cas après un délai de 10 jours environ, elle a été associée à la chlorothiazide 1 fois, à la spironolactone 6 fois, à la chlortalidone 1 fois.

Conjointement, des protecteurs hépatiques ont été administrés systématiquement, associés à un anabolisant protidique et à l'ACTH (40 U tous les 15 jours).

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Le dépistage des troubles de la régulation glucidique a été assuré par la surveillance de la diurèse et de la glycosurie et la mesure de la glycémie a jeun une fois par semaine.

L'évolution du diabète a été contrôlée par des glycémie répétées, des glycosuries quotidiennes et par la surveillance de la diurése.

Son incidence sur la cirrhose a été évaluée par la comparaison de bilans hépatiques pratiqués tous les deux mois, et par le dosage une fois par semaine de la natrémie et de la kaliémie, et deux fois par semaine de la natriurie et de la kaliurie.

Observations

OBSERVATION N° 1

DA..... Adeline 65 ans. Hospitalisée le 28 novembre pour cirrhose éthylique avec syndrome ascito-oedemateux. L'état général est médiocre, l'amaigrissement important ; l'ascite est abondante avec circulation collatérale et oedemes des membres inférieurs.

EXPLORATIONS HUMORALES.

Urée 0,34 g/l, glycémie 1,47 g/l sans glycosurie, G R 3.650.00 G B 6.200, Diurèse 500 cc/ 24 h.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Cholestérol total 1,80 g/l avec rapport d'estérification à 0,44. Taux de prothrombine 61 %, Gammaglobulinémie 45 % Mc-Lagan 3 u floc. +++ Hanger +++

La galactosurie provoquée et la B S P sont très perturbées PBF = Lésions extrémement importantes de cirrhose annulaire et disséquante. Le tissu de sclérose est très abondant et très dense, le parenchyme hépatique restant étant peu abondant, fortement disloqué par des nappes d'oedème avec des hépatocytoses qui montrent des signes de souffrance.

EVOLUTION ET TRAITEMENT

La corticothérapie est entrepris dès l'arrivée de la malade à raison de 20 mg de delta-cortisone par jours, et est poursuivie dix jours. Puis la malade sort sur sa demande. Elle est réhospitalisée le 10 Janvier 1959 ; l'ascite est abondante et doit être ponctionnée. Le même traitement est repris avec 30 mg de delta-cortisone. Dix jours après la diurèse s'élève nettement et passe de 500 cc. à 2,500 l. par jour ; par la suite elle oscille entre 1 litre et 2,500 litres. Le 29 Janvier la glycémie de contrôle accuse un taux de 3,96 g/l, la glycosurie est à 55 g/l sans acétonurie. La corticothérapie est arrêtée le 30 Janvier et la malade est mise au régime diabètique. Durant tout le mois de février le diabète persiste, la glycémie est aux alentours de 3 g/l la glycosurie à 15 g/l. Malgré une diurèse satisfaisante l'ascite reste abondante nécessitant la pratique de ponctions

répétées. L'insulinothérapie est entreprise le 3 avril 1959 soit 2 mois et demi après la découverte du diabète à raison de 15 U par jour. Quatre jours plus tard la glycosurie est nulle mais la glycémie est à 2,69 g/l. Le 11 avril on passe à 30 u la glycémie est encore à 2,68 g/l. trois jours après. A cette date l'ascite est cliniquement asséchée, le poids qui était à 57 kgs à l'entrée est tombé à 48 kgs et la malade est en bon état général. L'insulinothérapie est arrêtée le 19 avril et la malade sort peu après.

Conclusions.

Diabète stéroïdien apparu chez une femme cirrhotique présentant vraisemblablement un état pré-diabètique. Il s'agit d'un diabète bénin résistant au régime diabètique et à l'arrêt de la delta-cortisone. L'insulinothérapie à dose modérée a eu pour effet de faire disparaître la glycosurie sans que l'action sur la glycémie soit évidente.

OBSERVATION N° 2

Mo..... Ahmed. 57 ans. Hospitalisé le 6 Juillet 1960 pour cirrhose alcoolique atrophique ascitogène.

Première poussée ascito-oedémateuse en Janvier 1960. Deuxième poussée en Juin 1960, qui nécessite l'hospitalisation.

A l'entrée l'état général est relativement bon. L'ascite est importante avec oedème.

EXPLORATIONS HUMORALES.

Urée 0,48 g/l Glycémie 1,03 g/l G B 4.200.000 G R 4,000 Diurèse 500 cc Glycosurie = 0 Acétonurie = 0.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Biliburine totale 6 mg dont 4 mg glycuroconjuguée.

Cholestérol total 0,90 g/l avec rapport E/T : 0,46.

Prothrombine 80 % Protides totaux 78 g Albumine sérique 50 % Gamma globulines 25 %.

Mc-Lagan 1,7 u flocul néant.

Hanger = 0 floc. néant, Gros 2,5 cc négatif, Ducci I

Transaminases G O 350 G P 400

La B S P et la galactosurie provoquée sont normales.

Transit Baryté : Pas de V O ni de lésion gastro-duodénale.

Laparoscopie : Ascite très importante ; le lobe gauche du foie est atrophique scléreux, sa surface est déformée par des nodules bien individualisés, irréguliers, les plus gros ayant la grosseur d'un pois.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Corticothérapie entreprise le 13 Juillet 1960, à raison de 30 mg de Delta-cortisone par jour.

Vingt jours après pas d'augmentation de la diurèse, l'ascite doit être

ponctionnée. Le 10 Août on ajoute du chlorotrazide à raison de 4 comprimés par jour, 4 jours par semaine.

Les résultats n'étant pas meilleurs on arrête toute thérapeutique le 28 Août.

L'ascite, l'oedème, la circulation collatérale persistent, la diurèse est toujours à 500 cc par 24 heures. Le 16 Septembre on découvre une déshydratation importante portant sur les secteurs intra et extra cellulaires ainsi que de discrets troubles de la conscience. On installe des perfusions de sérum glucosé comprenant Glutamag et Auréomycine plus de 400 mg par jour de cortisone I.M.

Les perfusions sont arrêtées le 6 Octobre alors que les symptomes ont disparu. La delta-cortisone est administrée de nouveau.

Le 13 Octobre la glycémie de contrôle accuse un taux de 2,55 g/l sans glycosurie.

Le malade est mis au régime diabètique, les doses de delta-cortisone sont progressivement abaissées et le traitement est finalement arrêté le 31 Octobre.

La glycémie est à 2,42 g/l le 25 Octobre, la réserve alcaline à 45 volumes. Des traces de glucose s'observent dans les urines pendant quelque jours : les 21 et 25 Octobre la glycosurie est à 2,50 g/l sans acétonurie.

Le 7 Novembre la glycémie est redescendue à 1,33 g/l et le 9 du même mois on peut noter que l'arrêt de la delta-cortisone a entraîné une régression rapide du diabète stéroïdien sans qu'il en résulte d'aggravation de la rétention hydro-sodée.

Le malade meurt brutalement sans raison précise le 13 Novembre 1961.

Conclusion.

Cirrhose alcoolique atrophique ascitogène traitée pendant 105 jours par delta-cortisone. Apparition après trois mois de traitement d'un diabète bénin qui a spontanément régréssé sans hypoglycémiant par arrêt simple de la cortithérapie et la mise au régime diabètique.

OBSERVATION N° 3

ZI..... Fatima 25 ans. Hospitalisée le 23 Août 1958 pour ascite. L'état général est médiocre. Il existe une hépatosplénomégalie.

EXPLORATIONS HUMORALES.

Glycémie 0,87 g/l Urée 0,20 g/l Hématies 3.650.000 GB 3.200
Glycosurie 0 Acétonurie 0 Diurèse moyenne 1 l/24 h.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Bilirubine totale 13 mg dont 11 mg sont glycuroconjugués.
Cholestérol total 0,80 g/l avec rapport E/T = 0,45.

Gammaglobulinémie à 21 %.
Mc-Lagan 1,4 u floc. néant Hanger +
Epreuve à la B S P 15' = 40 % 45' = 10 %.

P B F. Lésions tout à fait caractéristiques de cirrhose annulaire et disséquante respectant de larges plages d'hépatocytes. On note aussi des lésions d'hépatite parenchymateuse avec stéatose et dégénérence granuleuse de quelques hépatocytes.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

La malade est immédiatement mise à la delta-cortisone à raison de 40 mg/24 h., pendant dix jours puis 20 mg/24 h. Peu après l'amélioration s'affirme : le poids chute de 3 kgs la diurèse passe à 2 l., l'ascite régresse. La corticothérapie est arrêtée le 28 Novembre 1958, après trois mois de traitement.

Le 6 Décembre 1958, apparition d'un ictère conjonctival, avec anorexie, douleurs épigastriques, l'étiologie virale est évoquée. On entreprend à nouveau un traitement par delta-cortisone à la dose de 15 mg/j. Immédiatement la diurèse passe à 1,500 l/24 h., puis à 3,500 l/j. et s'y maintient. On pense à la possibilité d'un diabète stéroïdien, une glycémie de contrôle indique un taux de glucose de 1,39 g/l. La delta-cortisone est progressivement diminuée, on note la réduction parallèle de la diurèse. Le 30 Décembre la delta-cortisone est arrêtée. Le même jour la glycosurie accuse 10 g/l.

Le 3 Janvier 1959, la malade est mise au régime diabètique, la glycémie est à 4,10 g/l., la glycosurie à 10 g/l sans acétonurie. Le 6 Janvier la glycémie est à 3,23 g/l, la glycosurie à 63 g/l, la réserve alcaline à 56 volumes.

Le 21 Janvier on entreprend l'insulinothérapie à raison de 10 U 3 fois par jour. Le 21 Janvier la glycémie étant à 3,27 g/l, la glycosurie à 55 g/l on passe à 3 fois 15 U.

Le 30 Janvier la glycémie est à 5,04 g/l., la glycosurie à 48 g/l, on passe à 20 U 3 fois par jours.

Le 2 Mars soit quarante jours après le début de l'insulinothérapie et sous 120 U d'insuline par jour la glycosurie se négative, la glycémie étant à 2,53 g/l.

Le 17 Mars, glycosurie négative, glycémie à 1,22, l'insuline est baissée à 90 U par jour. Le 21 Mars, le diabète est équilibré par 3 injections de 20 U d'insuline par jour, glycémie 1,03 g/l, glycosurie 0. A partir du 1er Avril l'insulinothérapie est réduite et arrêtée le 15 Avril 1959 date de sortie de la malade. Dans le même temps la glycémie est remontée à 1,10 g/l le 1er Avril, 1,20 g/l le 7 Avril 1,21 g/l le 10 Avril pour atteindre 1,26 g/l à l'arrêt du traitement. La glycosurie n'est pas réapparue.

Conclusion.

Cirrhose hypertrophique ascitogège d'origine indéterminée, survenue chez une femme de 25 ans.

Alors que la glycémie d'entrée était à 0,87 g/l, il s'est développé sous corticothérapie un diabète stéroïdien résistant à l'arrêt du traitement, et au régime diabètique.

L'insulinothérapie est instituée et des doses importantes d'insuline (120 u par jour) sont nécessaires pour controler le diabète.

OBSERVATION N° 4

ARI... Oumelkeir 70 ans. Cirrhose d'étiologie intéderminée, avec ascite importante apparue il y a un mois, mais précédée pendant plusieurs années par des épisodes ictériques sans autre antécédent pathologique notable.

L'examen clinique révéle une ascite abondante avec oedème volumineux infiltrant les membres inférieurs et la paroi abdominale ; le foie n'est pas perçu, la rate est très augmentée de volume.

EXPLORATIONS HUMORALES.

Glyvémie 1 g/l Urée 0,41 g/l Glycosurie = 0.
Diurèse inférieure à 500 cc.

EXPLORATION HEPATIQUE

Pas de rétention biliaire, cholestérol total 1,61 g avec un rapport E/T = 0,62. Taux de prothrombine 100 %.

Protides totaux 78 g Albumine sérique 45 % Rapport A/G = 0,9. Gammaglobulinémie 24,1 %.

Mc-Lagan 1,4 u flo ++ Hanger ++++ Gros 1,6 cc Positif Ducci 5. La galactosurie provoquée et la B S P sont très perturbées.

Transit Baryté : Pas de varice oesophagienne ni de lésion gastro-duodénale.

Splenoportographie : Hypertension portale, bloc intrahépatique.

Laparoscopie : Foie atrophié à petits nodules type Laennec.

EVOLUTION DU TRAITEMENT.

Dans un premier temps, essai de corticothérapie isolée puis associée à la spironolactone. Du 28 Décembre 1960 au 6 Janvier 1961 aucun effet sur la diurèse.

La malade sort sur sa demande mais elle est rehospitalisée un mois plus tard, l'ascite étant importante.

En raison de l'échec observé lors de la première hospitalisation, on entame immédiatement un traitement par spironolactone à raison de 600 mg puis 800 mg par jour. Les résultats sont modérés et l'ascite persiste. A partir du 11 Avril on reprend la corticothérapie seule puis associée à la spironolactone (30 mg de delta-cortisone et 800 mg de spironolactone par jour). Les résultats sont nuls et l'ascite ne disparaît pas.

Le 28 Avril on associe 200 mg de chlortalidone tous les deux jours sans résultat. Le 13 Mai on arrête la spironolactone et l'on se contente

de poursuivre la delta-cortisone 30 mg et le chlortalidone 200 mg. Le 13 Juin on descend à 20 mg de delta-cortisone.

Le 27 Juin la glycémie de contrôle est à 2,59 g/l il existe des traces de sucre dans les urines ; on ne note aucune modification de la diurèse. Le malade est mis au régime diabètique, et l'on réduit progressivement la delta-cortisone. Le 1er Juillet la glycosurie est à 15 g/l. Le 2 Juillet la glycosurie est à 20 g/l on donne 5 u d'insuline trois fois par jour. Le 3 Juillet la glycosurie est à 11 g/l., le 4 à 7,5 g/l. La delta-cortisone est baissée à 10 mg et le 5 la glycosurie étant nulle, on arrête l'insulinothérapie.

Conclusion.

Diabète stéroïdien bénin survenu chez un cirrhotique non éthylique ne présentant pas d'état prédiabètique antérieur. Ce diabète apparaît après 7 mois de traitement, alors que le malade avait reçu de 3 g de delta-cortisone. Il s'agit d'un diabète simple sans acétonurie ayant régressé et disparu en moins de 8 jours par le régime simple et 15 u d'insuline et ce, malgré la poursuite de la corticothérapie, le malade est encore sous 10 mg de delta-cortisone lorsqu'on arrête l'nsuline.

OBSERVATION N° 5

LA..... Andrée 50 ans. Cirrhose alcoolique. Hospitalisée le 8 Novembre 1961. En Octobre 1961 constitution insidieuse d'une ascite, avec oedèmes puis apparition d'un ictère qui nécessite l'hospitalisation.

A l'entrée la malade présente un sub-ictère, une ascite volumineuse empêchant d'apprécier le volume du foie. La circulation collatérale est importante, il n'y a pas d'oedème, et on découvre des signes très nets de polynévrite des membres inférieurs.

EXPLORATIONS HUMORALES

Glycémie 0,94 g/l Anémie à 3.700.000 Glycosurie 0.

EXPLORATIONS HEPATIQUES

Bilirubine totale 33,3 mg dont 25,6 mg sont glycuroconjugués. Cholestérol total 1,07 g/l avec rapport E/T = 0,77.

Taux de prothrombine 43 % Gammaglobulinémie à 40 %.

Mc-Lagan 3,7 u +++ Hanger +++

Gros 1,1 positif Ducci 3

Transaminases G O = 100 G P = 50

Transit Baryté : Pas de varices oesophagiennes ni de lésion Gastro-Duodénale.

Laparoscopie : Foie atrophié du type Laennec.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

On entreprend immédiatement la corticothérapie par 30 mg de delta-

cortisone par jour avec les précautions habituelles. Echec. La malade est mise à la spironolactone à raison de 400 mg/j., la corticothérapie étant poursuivie à raison de 20 mg/j., la diurèse atteint 4,500 l., la natriurie s'élève à 157,5 mEq/j puis retombe à 25 mEq/j. La malade est pratiquement asséchée.

Sept jours après le début de ce traitement la glycémie de contrôle est à 1,43 g/l avec une glycosurie à 15 g/l.

La delta-cortisone est réduite à 10 mg et l'on se borne à mettre la malade au régime diabètique.

Deux jours plus tard c'est à dire le 16 Décembre la glycémie est à 2,24 g/ la glycosurie à 25 g/l.

Le 20 Décembre la glycosurie est nulle mais la glycémie est à 1,68 g/l.

Le 2 Janvier 1962 la glycémie est à 1,32 g/l sans glycosurie, la delta-cortisone est supprimée depuis le 19 Décembre 1961, la spironolactone est poursuivie jusqu'au 15 Janvier 1962, après quoi un traitement d'entretien par chlortalidone à raison de 400 mg tous les deux jours est institué jusqu'à la sortie du malade le 30 Janvier 1962.

Conclusion.

Diabète stéroïdien bénin sans acidocétose apparu après administration de 950 mg de delta-cortisone en 35 jours, pour le traitement d'une cirrhose alcoolique. Régression du diabète par le simple régime et l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 6

TO... Baya 64 ans. Hospitalisée en Décembre 1956 à l'hôpital de Mustapha pour syndrome ascito-ictéro-oedémateux. Découverte d'une spléno-hépatomégalie. La Laparoscopie pratiquée en Février 1957, montre un foie clouté évocateur d'une cirrhose hépatique. La PBF objective une réticulofibrose périportale, une anysocytose des hépatocytes, un infiltrant inflammatoire des espaces de Kiernan.

De Juin à Décembre 1958 elle est rehospitalisée pour une nouvelle poussée ascito-oedémateuse qui nécessite une corticothérapie prolongée ; la malade sort en bon état général et asséchée.

En Décembre 1959 la malade présente des hémorragies digestives nécessitant à nouveau son hospitalisation dans le Service de médecine de Béni-Messous.

A l'entrée on note un ictère franc ; l'abdomen est météorisé avec une lame d'ascite, une discrète circulation collatérale, le lobe hépatique droit est ferme, douloureux, irrégulier et mesure 21 cm sur la ligne mamelonnaire. La rate est palpable, ferme, mobile, indolore.

EXPLORATIONS HUMORALES

Urée 0,27 g/l Glycémie 1,05 g/l G R 4.400.000 GB 4.200
Glycosurie 0 Acétonurie 0 Sels et Pig. 0.

EXPLORATIONS HEPATIQUES

Bilirubine totale 44 mg dont 36 mg sont glycuroconjugués.

Taux de prothrombine 82 % Gammaglobulinémie 30,9 %

Protides totaux 78 g Albumine sérique 38,3 % rapport A/G = 0,6 Cholestérol total 2 g rapport E/T 0,72 PBF Réticulofibrose périportale, surcharge graisseuse discrète des hépatocytes.

Mc-Lagan 0,4 u Floc. O Hanger +

EVOLUTION ET TRAITEMENT

La corticothérapie est entreprise le 11 Mars 1960 à raison de 30 mg de delta-cortisone par jour. Deux mois après le début du traitement l'état général est légèrement amélioré et quoique tous les symptomes de l'affection persistent on constate une diminution de volume du foie, qui ne mesure plus que 12 cm sur la ligne mamelonnaire.

Le 8 Juin 1960, trois mois après le début du traitement cortisonique, la malade à reçu 2.670 mg de delta-cortisone. On découvre alors une glycosurie de 20 g/l la glycémie est à 2,03 g/l, la corticothérapie est suspendue le 16 Juin, suivant la technique habituelle de doses dégréssives. Une semaine plus tard la glycosurie a disparu et la glycémie et à 1,27 g/l. Cet épisode diabètique n'a aucun effet modificateur sur la diurèse, l'évolution de la maladie n'a pas été modifiée l'état général est amélioré et si l'on note encore un léger sub-ictère, il n'existe ni oedèmes ni ascite.

Conclusion.

Cirrhose d'origine indéterminée traitée à plusieurs reprises par delta-cortisone. Au cours d'un de ces traitements prolongés (quatre mois) apparition d'un diabète bénin, sans acido cétose disparaissant par le simple arrêt de la delta-cortisone.

OBSERVATION N° 7

MA... Saïd 57 ans. Cirrhoses alcoolique ascitogène. Hospitalisé le 2 Novembre 1960. A l'entrée malade en mauvais état général, amaigri. Pas d'ictère, ascite abondante avec circulation collatérale ; oedèmes discrets. Foie non perceptible, rate non palpable. Hématémèse en Septembre.

EXPLORATIONS HUMORALES.

Glycémie 0,98 g/l Glycosurie 0 Urée 0,23 g/l sérologie positive + G R 4.360.000 G B 8.200.

Diurèse à 700 cc avec natriurie à 15 mEq/j.

L'hyperglycémie provoquée montre une flèche à 1,96.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Pas de rétention biliaire. Cholestérol à 0,68 g/l avec rapport E/T = 0,10 Prothrombine 41 % Albumine sérique 28 % avec rapport A/G = 0,4 Gammaglobulinémie à 36 %.

Mc-Lagan 5 u Floc. +++ Hanger +++
Gros 0,8 cc positif Ducci 4
Transaminases et épreuve à la B S P sensiblement normales.

Transit Baryté : Pas de lésion Gastro-Duodénale ni de varice oesophagienne.

Laparoscopie : Cirrhose atrophique à petits nodules type Laennec avec périhépatite importante.

Le téléthorax fait découvrir une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse pour laquelle le malade est traité pendant trois mois dans un service spécialisé par INH + Stepto + delta-cortisone.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Le 8 Mars 1961 elle revient dans le service et la corticothérapie est continuée à raison de 30 mg de delta-cortisone par jour sous couvert d'antibiotiques antituberculeux et de CIK. La diurèse hydrosodée reste inchangée. Le 25 Mars la glycémie de contrôle est à 1,90 g/l sans glycosurie, la delta-cortisone est baissée à 20 mg/j. Le 28 Mars on associe 400 mg de spironolactone ; le même jour la glycémie est à 1,85 g/l. La diurèse reste inchangée la natriurie passe à 64 mEq/j.

Le 4 Avril date à laquelle on arrête la spironolactone la glycémie est à 1,22 g/l la glycosurie absente.

Peu après apparaît un coma hépatique mortel.

Conclusion.

Cirrhose alcoolique atrophique ascitogène associée à une tuberculose bilatérale excavée chez qui la corticothérapie a fait apparaître une hyperglycémie sans glycosurie ni acidose. Cette hyperglycémie est apparue chez un malade présentant avant traitement une diminution anormale de tolérance glucidique.

OBSERVATION N° 8

MA.... Victorine. Cirrhose non alcoolique découverte en Novembre 1957 à l'occasion d'un cholescystectomie pour lithiase, depuis 1957 traitée à plusieurs reprises par delta-cortisone. Hospitalisée le 11 Avril pour syndrome ictéro-ascitique.

A l'entrée la malade présente un état général très altéré, l'ictère est intense, l'ascite abondante, les oedèmes importants.

EXPLORATIONS HUMORALES

Glycémie 1,89 g/l Urée 0,27 G R 3.660.000 GB 6.200.
Glycosurie 20 g/l Acétonurie 0

EXPLORATIONS HEPATIQUES

Bilirubine totale 124 mg dont 104 mg glycocuroconjugués, Cholestérol à 3,21 g/l avec rapport E/T = 0,29 Prothrombine 57 % Gammaglobuline

32,3 % Mc-Lagan +++ Gros 1,1 cc positif Ducci 4 Transaminases G O 200 G P 125. Galactosurie perturbée.

Transit Baryté : Pas de varice oesophagienne ni de lésion Gastro-Duodénale.

Laparoscopie : Lobe droit atrophié gris déformé par de nombreux petits nodules juxtaposés, le lobe gauche a le même aspect avec à son niveau des signes de périphépatite intense.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Malgré le diabète (jamais traités à ce jour), et compte tenu de l'état de la malade.

La corticothérapie est entreprise le 17 Avril à raison de 30 mg de CIK.

L'état général s'améliore très rapidement, la diurèse passe à 2,500/l, l'ascite et les oedèmes régressent. Mais la natriurie qui était à 1,35 mEq/j avant traitement est à 2,28 mEq/j quinze jours après. La glycémie est à 2,17 g/l le 20 Avril avec une glycosurie à 20 g/l sous 3 comp. d'Isodiane.

Le 2 Mai, alors que l'on est passé à 4 comp. d'Isodiane la glycémie est à 2,69 g/l la glycosurie à 10 g/l.

Le 3 Mai on passe à l'insuline à raison de 15 U par jour, la glycosurie se négative dès le lendeman et le résultat est maintenu. Par contre la glycémie qui est à 2,38 g/l le 6 Mai est à 2,84 g/l le 18 Mai. Bientôt des hématémèses apparaissent et la malade meurt en coma hépatique le 19 Mai.

Conclusion.

Diabète découvert chez une cirrhotique non éthylique traité déjà à plusieurs reprises par delta-cortisone. Devant la gravité de la cirrhose la corticothérapie est à nouveau instituée. Le diabète non acidosique mais résiste aux hypoglycémiants oraux, puis à l'insuline qui ne permet qu'une disparition de la glycosurie.

OBSERVATION N° 9

DO..... Jean-Pierre 39 ans. Hospitalisé le 4 Janvier 1961. Cirrhose atrophique, éthylique, ascitogène.

A l'entré mauvais état général, ictère modéré, oedèmes important des parties déclives, ascite très abondante avec circulation collatérale sus et sous ombilicale.

EXPLORATIONS HUMORALES.

Urée 0,28 g/l Glycémie 0,97 g/l Glycosurie 0

Anémie modérés à 3.460.000 avec 21.300 blancs. Acétonurie 0.

Hyperglycémie provoquée normale.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Elévation de la bilirubine 44 mg dont 30 mg sont glycuroconjugués, taux de cholestérol 1,40 g, protides totaux 70 g, rapport d'estérification du cholestérol à 0,55, Hypoalbuminémie à 31 %, rapport A/G = 0,4 avec gammaglobulines augmentées à 26 %. Les tests de floculation sont légèrement positifs.

Mc-Lagan + Hanger + Gros 0,8 cc positif Ducci 5 Transaminases G O 192 G P 50.

Transit Baryté : Pas de varice oesophagienne ni de lésion Gastro-Duodénale.

Laparoscopie : Montre un foie athrophié bosselé par des nodules assez volumineux.

EVOLUTION DU TRAITEMENT.

La corticothérapie est entreprise le 18 Janvier 1962 à raison de 30 mg de delta-cortisone par jour. La diurèse s'élève progressivement et atteint 2,5 l alors que la natriurie passe de 41,6 mEq/24 heures à 115 mEq/24 heures six jours après le début du traitement.

De façon paradoxale la glycémie descend à 0,70 puis 0,67 g/l le 28 Janvier, remonte ensuite à 0,89 et à 1,21 g/l le 26 Février.

Le malade est asséché au trente septième jours de la cure. On réduit alors la delta-cortisone à 20 mg le 1 Mars. Six jours plus tard découverte d'une glycosurie à 20 g/l sans acétonurie. Le malade est simplement mis au régime diabètique. Le 9 Mars la glycémie est à 0,70 g/l la glycosurie à 24 g/l, acétone 0, urée 0,25.

Le 12 Mars la glycémie est à 1,10, la glycosurie à 7 g/l acétonurie 0. On arrête la corticothérapie. La glycémie passe à 1,47 le 22 Mars la glycosurie étant nulle, et quinze jours après l'arrêt de la corticothérapie alors qu'il n'y a ni sucre ni acétone dans les urines la glycémie est encore à 1,41 g/l.

Conclusion.

Cirrhose atrophique ascitogène asséché par simple corticothérapie. Apparition chez ce sujet qui ne présentait auparavant aucun trouble de la régulation glucidique, après administration de 1.360 mg de delta-cortisone, d'une glycosurie dépassant 20 g/l alors que la glycémie reste normale et même abaissée.

A l'arrêt du traitement chute de la glycosurie et élévation de la glycémie au point qu'à la sortie du malade le 28 Mars la glycémie est à 1,41 g/l et la glycosurie nulle.

OBSERVATION N° 10

SC..... Pascal 57 ans. Hospitalisé le 29 décembre 1960, pour une cirrhose atrophique apparue en Octobre. A l'entrée état général assez bon ;

ascite importante avec circulation collatérale, oedèmes, purpura et splénomégalie modérée.

EXPLORATIONS HUMORALES

Urée 0,44 g/l Glycémie 0,85 g/l Glycosurie 0.
Hématies 3.500.000 G B 4.100 Diurèse 1.000 cc.
Natrémie à 110 mEq/l Natriurie 80 mEq/24 heures.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Absence de rétention biliaire, coefficient d'estérification du cholestérol à 0,62 pour un taux de cholestérol de 1,6 g/l. Taux de prothrombique à 49 % avec rapport A/G = 0,9. Hypergammaglobulinémie 28 %.

Mc-Lagan 8,1 U floc. +++ Hanger +++ Gros 1,3 cc positif Ducci 5 Galactorusie provoquée, Transaminases, B S P peu perturbées.

Transit Baryté : Pas de varice oesophagienne, ni de lésion Gastro-Duodénale.

Laparoscopie : Cirrhose atrophique à gros nodules.

TRAITEMENT ET EVOLUTION.

Bien que le malade ait été antérieurement soumis à une corticothérapie prolongée sans résultat, on décide de tenter un nouvel essai.

A partir du 30 Décembre 1960 le malade reçoit 20 mg de delta-cortisone par jour pendant dix jours, puis 30 mg sous couvert de CIK à raison de 1 g par jour. La diurèse reste médiocre et oscille autour de 1.000 cc. Vingt jours après la diurèse passe à 2 l et l'on découvre une glycémie à 1,51 g/l, glycosurie 0. L'ascite reste abondante et doit être ponctionnée tous les quatre jours. Le 5 Février la glycémie est à 1,81 g/l, la glycosurie à 5 g. On baisse alors la delta-cortisone à 20 mg/j et le malade est mis au régime diabètique. Quinze jours plus tard la glycosurie est toujours à 20 g/l et l'on réduit la delta-cortisone à 15 mg/j.

L'apparition de ce diabète n'a en rien modifié le processus morbide, le volume urinaire est au alentours de 2 l. La natriurie qui reste modeste à 68 mEq/j est insuffisant pour assécher l'ascite et les oedèmes.

Le 20 Février on rajoute 400 mg d'aldactone ; l'ascite et les oedèmes régressent. L'aldactone est arrêtée le 4 Mars en même temps que la delta-cortisone. La glycémie est à 1,48 g/l, la glycosurie est à 10 g/l. Celle-ci persiste encore une semaine tandis que la glycémie contrôlée tous les deux jours oscille autour de 1,30 à 1,90 g/l un mois après l'arrêt du traitement, et ne redeviendra normale que la semaine suivante. Il n'a jamais été décélé d'acétonurie.

Quinze jours plus tard une nouvelle cure de dix jours associant 800 mg de spironolactone et 15 mg de delta-cortisone n'entraîne pas de perturbation de la régulation glucidique.

Conclusion.

Cirrhose atrophique ascitogène, traitée par delta-cortisone de façon prolongée sans résultats. Aucune prédisposition au diabète n'étant à retenir, ce malade a tout de même présenté après vingt jours de traitement un diabète stéroïdien non acidosique ayant régressé par le simple régime et l'arrêt du traitement. Il faut toutefois signaler que si la glycosurie disparait immédiatement la glycémie est encore élevée quarante cinq jours après l'arrêt du traitement. Pas de troubles du métabolisme glucidique au cours d'une nouvelle cure de delta-cortisone quelques jours plus tard.

OBSERVATION N° 11

LA..... Atmane 44 ans. Hospitalisé le 2 Novembre 1960, pour une splénopathie cirrhogène découverte au stade III. L'affection a été diagnostiquée huit ans auparavant alors que le malade présentait une spénomégalie et une ascite. Actuellement très discret ictère conjonctival, ascite importante de formule mécanique, rate volumineuse, indolore, de dureté ligneuse, foie atrophique.

EXPLORATIONS HUMORALES

Urée 0,27 g/l Glycémie 1,33 g/l sans glycosurie. Anémie à 3.6000.000 avec leucopénie à 2.300 et taux de plaquettes à 65.000.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Pas de rétention biliaire, cholestérol à un taux normal 1,32 g, mais avec une baisse du rapport E/T = 0,31, le taux de prothrombine est à 58 %. Il existe une hypergammaglobulinémie à 21,4 % et une baisse du rapport S/G = 1,3.

Les tests de floculation sont très perturbés.

Mc-Lagan 2,8 u Floc. +++

Hanger floc. +++ Gros 1,7 cc posifitif Ducci 5 Transaminases G O 800 G P 295.

Transit Baryté : Il n'existe ni varice oesophagienne ni lésion Gastro-Duodénale.

Laparoscopie : Enorme rate, bleutée, ascite de petite abondance, le foie est très petit caché sous le rebord costal ; son accès est géné par une barrière d'adhérences, la surface est déformée par de nombreux nodules de la taille d'une cerise.

TRAITEMENT ET EVOLUTION.

La corticothérapie est commencée le 24 Novembre 1960 à raison de 30 mg de delta-cortisone par jour avec CIK 2 g/j. La diurèse qui était à 1.000 cc passe le 3 Décembre à 2.000 cc. Le 13 Décembre elle est à 3 l et dépasse les 4 l le 16 Décembre.

Suspectant un diabète stéroïdien on pratique une glycémie qui est à 2,47 g/l le 14 Décembre. La glycosurie atteint rapidement 20 g/l en même temps qu'une acétonurie est décélée, la réserve alcaline est à 25 volumes. La corticothérapie est arrêtée le 19 Décembre. Le malade est mis au régime diabètique et l'on entreprend l'insulinothérapie à raison de 30 puis 45 Unités par jour. 3 jours après, chute brutale de glycosurie qui se négativera définitivement 5 jours plus tard.

La diurèse tombe immédatement à 500 cc, et la réserve alcaline monte à 52 vol. On continue cependant à déceler des traces d'acétone dans les urines pendant 10 jours et la glycémie persiste à des taux de 2,5 à 3 g/l, dix jours après l'arrêt de la corticothérapie, elle est encore à 2 g/l quinze jours après

A l'arrêt du traitement correspond une relance du processus morbide, trois jours après l'arrêt de la delta-cortisone on constate l'apparition d'oedèmes et d'ascite. Six jours après soit le 23 Décembre des hématémèses abondantes apparassent et le 26 Décembre un ictère intense se manifeste. Le malade meurt le 6 Janvier 1961 au cours d'hématémèses cataclysmiques.

Conclusion.

Splénopathie cirrhogène à un stade inopérable soumise à la corticothérapie et qui après avoir reçu 780 mg de delta-cortisone a présenté un diabète stéroïdien avec glycosurie, acétonurie et chute de la réserve alcaline.

L'arrêt du traitement et l'insuline font disparaitre immédiatement l'acidose et la glycosurie. En revanche la glycémie est encore à 2,03 g/l juste avant la mort du malade, dix huit jours après le début de l'insulinothérapie.

OBSERVATION N° 12

BOU..... Mohamed 53 ans. Hospitalisé le 17 août pour syndrome ascito-oedémateux. Depuis 3 ans oedèmes passagers, ictère fugace, tendance hémorragipare. Il y a 1 mois hématémèse de moyenne abondance, poussée ascito-oedémateuse qui nécessite l'hospitalisation.

A l'entrée l'état général est bon on découvre un ictère franc, il n'y a pas de déshydratation, l'ascite est peu abondante avec une circulation collatérale de type cave-cave, les oedèmes sont importants. R.A.S. par ailleurs.

EXPLORATIONS HUMORALES

Urrée 0,28 Glycémie 1 g GR 2.640.000 GB 3.400 dans les urines sucre 0 acétone 0 sels et pig. 0 diurèse 500 cc.

TRAITEMENT ET EVOLUTION.

Liquide ascite Alb. 11 g Riv. négatif

Bilirubine totale 6 mg dont 4 mg sont glycuroconjugués

Cholestérol total 1,01 g rapport E/T = 0,48 Protides totaux 78 g

Albumine sérique 46,9 % Rapport A/G = 0,8 Gammaglobuline 34 %
Mc-Lagan 6,5 u Floc. +++ Hanger +++ Gros 1,1 Positif Ducci 5
BSP et galactosurie provoquée très perturbées.

Ionogramme sanguin Na 131 mEq/l K 4,23 mEq/l.

Ionogramme urinaire Na 42 mEq/j K 24 mEq/j.

Transit Baryté : Pas de varices oesophagienne ni de lésion gastro-duodénale.

Laparoscopie : Cirrhose atrophique a petits nodules type Laennec.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Essai de corticothérapie : 30 mg de delta cortisone du 2 au 9 septembre. Echec. Poids inchangé 56 kgs. Diurèse toujours à 500 cc, Natriurie à 43,5 mEq/j.

Une cure de 9 jours par spironolactone est affectuée à raison de 400 mg/jour. Elle est suffisante pour assécher l'ascite. Poids 50 kgs, diurèse 2 litres, Natriurie 64 mEq/j.

On essaie de consolider les résultats par l'association Deltacortisone 20 mg, Hygroton 200 mg tous les deux jours. Le 16 Septembre soit 7 jours après le début de ce traitement on découvre une glycémie à 1,30 g/l alors que la diurèse est toujours à 2 litres.

A partir du 16 octobre, l'ascite étant réapparue on fait une cure de 3 jours par spironolactone à raison de 400 mg, la deltacortisone étant descendue à 15 mg. Le 20 octobre la glycémie est à 1,55 g/l, la delta-cortisone est baissée à 10 mg. Le 25 octobre la glycémie est à 1,28 g/l. Le 30 elle est redevenue normale. Poids, diurèse, natriurie sont ce qu'ils étaient le 26 Septembre.

A partir du 4 novembre l'asséchement de l'ascite est maintenu par de petites cures de spironolactones, la deltacortisone est administrée de façon continue à la dose de 15 ou 20 mg par jour, et ce, jusqu'au 6 Fév. 1962. Pendant les deux premiers mois de ce traitement la glycémie est restée constamment dans les limites de la normale. A partir de la 2^{me} quinzaine de décembre on assiste à une ascension de l'azotémie ; 0,47 g/l le 18 Déc., 0,58 le 25, le 8 janvier 1962 l'urée est à 0,63 g/l et la glycémie est à 1,37 g/l et retombe à 0,88 g/l le 15 Janvier.

Le 5 Fév. elle est 1,75 g/l, quatre jours plus tard elle est à nouveau à 0,84 g/l.

Une poussée ictéro-ascitique apparait le 23 Fév. 62 que la delta-cortisone isolée ou associée à la spironolactone ne pourra juguler, et le malade meurt le 22 Mars 1962

Conclusion.

Cirrhose atrophique ascitogène survenue chez un malade ne présentant aucune prédisposition au diabète. 7 jours après le début de la corticothérapie est apparue une hyperglycémie modérée ayant rapidement disparu par la simple diminution des doses de delta-cortisone.

OBSERVATION N° 13

AZ... Réguig 30 ans. Hospitalisé le 24 Février 1962. Syndrome de BANTI stade III.

Découverte d'une splénomégalie il y a sept ans. Hématéméses il y a deux ans. L'état général à l'entrée est relativement bon. La splénomégalie est importante débordant de cinq travers de doigts le rebord costal, la rate est lisse, indolore. Le foie n'est pas palpable, pas d'épanchement ascitique pas d'oedèmes ni de circulation collatérale.

EXPLORATIONS HUMORALES

Urée 0,23 g/l Cholestérol 1,50 g/l Glycémie 1,88 g/l sans Glycosurie G R 3.800.000 G B 2.900 avec plaquettes 95.000.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Pas de rétention biliaire. Cholestérol normal à 1,61 mais baisse du rapport E/T 0,44. Hypoprothrombinémie 41 %, hyperglobulinémie portant surtout sur les Béta 20,8 % et les Gamma 30,2 % les tests de floculation sont fortement positifs : Mc-Lagan 3,70 u +++ Hanger +++ Gros 1,7 + Ducci 5 épreuves à la B S P 10' 70 %
30' 40 %

Transi Baryté : Existence de varices oesophagiennes mais pas de lésion Gastro-Duodénale.

Laparoscopie : Très mince lame d'ascite, foie très atrophié le lobe droit est bien vu, il est mince, pâle, valloné.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Avant tout traitement la diurèse oscille entre 500 et 1.000 cc. La corticothérapie à raison de 30 mg par jour est sous couvert de CIK 2 g/j., est entreprise le 9 Mars 1962.

La diurèse ne s'élève pas considérablement et le poids se maintient. La natriurie par contre est très satisfaisante (191 mEq/l le 13 mars). La glycémie est à 1,58 g le 16 mars, et tombe à 1,29 g/l 10 jours plus tard Mais alors que la glucosurie a toujours été nulle on découvre ce jour un taux de 50 g/l de glucose dans l'urine, sans acétonurie.

La corticothérapie est progressivement diminuée et arrêtée le 1er Avril. La glycémie s'élève alors à 1,45 g/l avec une glycosurie nulle.

Le 3 Avril la glycémie est à 1,80 avec 67 g de glucose par litre d'urine ; le malade est mis au régime diabètique. Le 8 Avril la glycémie est à 1,66 g/l la glycosurie à 50 g/l. Le 11 la glycémie est à 1,81 g/l, glycosurie inchangée ; le 12 la glycémie tombre brutalement à 0,94 g/l glycosurie 0.

Durant toute l'hospitalisation du malade le poids a été stationnaire la diurèse inchangée.

Le malade sort peu après dans un état satisfaisant.

Conclusion.

Apparition au cours d'un syndrome de BANTI traité par delta-cortisone d'un diabète simple régressant en quelques jours par l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 14

EL..... Mohamel 61 ans, diabètique suivi et traité depuis 1938, hospitalisé le 14 Mars 1960 pour un ictère de type rétentionnel.

Il s'agit d'un sujet de corpulence moyenne en bon état général qui présente un ictère franc, un abdomen volumineux sans circulation collatérale, sans matité déclive.

EXPLORATIONS HUMORALES

Urée 0,41 g/l Glycémie 1,98 g/l G R 4.300.000 G B 4.000. Présence d'albumine, de sucre, et de sels biliaire dans les urines, pas d'acétonurie. Diurèse 500 cc Poids 62 kgs 600.

Téléthorax : Tuberculose pulmonaire droite stabilisée fibreuse.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Bilirubine totale 144 mg dont 124 mg glycuroconjugués. Lipides totaux 5,50 g Cholestérol 1,73 g/l rapport E/T 0,37 Prothrombine 92 % Protides totaux 72 g/l Albumine 34,5 % Rapport A/G 0,5 Gammaglobuline 31,5 %.

Mc-Lagan 7,7 u floc. ++ Hanger +++

Transit Baryté : Présence de varices oesophagiennes.

Laparoscopie : Lame d'ascite, gros foie de surface irrégulière et chagriné, capsule épaissie.

P B F : Cirrhose insulaire coexistant avec des signes importants d'hépatite parenchymateuse.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Avant tout traitement sous 30 U d'insuline la diurèse est à 500 cc glycosurie 0. Corticothérapie entreprise le 28 Mars à raison de 40 mg de delta-cortisone par jour. Dix jours plus tard la diurèse est à 3 l le poids est tombé à 59 kgs. Mais dès le quatrième jours du traitement on découvrait des traces de glucose dans les urines que l'on ne peut faire disparaître par 40 puis 60 u d'insuline. Le 2 Mai la delta-cortisone est abaissé à 20 mg l'insuline est augmentée à 75 U, le 10 Mai, la diurèse est toujours à 3 l la glycémie à 1,85 g/l glycosurie 2 g/l cholestérol 2,25 g/l Urée 0,75. L'état général est satisfaisant le malade a perdu 13 kgs, l'ictère a disparu, la corticothérapie arrêté le 26 Mai. Les tests hépatiques sont améliorés.

Bilirubine totale 4 mg rapport E/T 0,58, albumine sérique 41,8 % rapport A/G 0,8, gammaglobuline 20,8 %, quand au diabète il n'a pu

être équilibré avec 80 U d'insuline, le 7 Juin date de sortie du malade la glycémie est à 2,07 g/l glycosurie 20 g/l.

Pendant 7 mois le malade va suivre régulièrement le traitement suivannt : Insuline simple 40 U/j Cortancyl 15 mg/j.

Le malade est réhospitalisé le 2 Février 1961, pour poussé ascito-oedèmateuse. Mauvais état général poids 69 kgs, diurèse 500 cc, ascite volumineuse, oedèmes importants. Diabète équilibré par 40 U d'insuline.

Corticothérapie reprise le 14 Février avec 30 mg de delta-cortisone par jour ; le 21 Février glycémie 2, g 50/l glycosurie traces, acétone 0, le malade est dans un état sub-comateux, la diurèse à 300 cc, l'urée à 1,08 g/l, R A 83 vol. sous l'action du traitement d'urgence auréo, glutamag, le malade sort du coma.

Le 2 Mars l'ascite est importante ainsi que les oedemes glycémie 1,72 g/l, azotémie 1,45 g/l pas de sucre, d'acétone d'albumine dans les urines. La delta-cortisone est ramenée à 15 mg le 6 mars malgré une diurèse à 2,500, l'ascite les oedemes ne régressent pas, poids 65 kgs. Le 26 Mars sous 15 mg de delta-cortisone et 40 U d'insuline, état inchangé glycémie 1,75 g/l, Urée 0,88 g/l, glycosurie 0, acétone 0.

Première cure de spironolactone, 400 mg par jour du 13 Avril au 1er Mai, associé à 15 mg de delta-cortisone et, sous 40 U d'insuline, à la fin du traitement poids 47 kgs diurèse 21 glycémie 1,70 g/l glycosurie 0 mais l'ascite et les oedemes sont importants. Nouvelle cure de spironolactone aux mêmes doses du 14 Mai au 12 Juin (avec un arrêt de six jours en cours de traitement) sous 10 mg de delta-cortisone et 60 u d'insuline poids 47 kgs diurèse 3 l glycémie 1,41 g/l acétone 0, sucre 0, l'ascite et les oedèmes ont disparu.

La corticothérapie est arrêtée le 30 Juin, pas d'ascite pas d'oedème pas de sub-ictère, diurèse 2 l mais natriurie 6,5 mEq/j, glycémie 2,83 g/l azotémie 2,31 g/l glycosurie 5 g.

Le 4 Juillet réapparition de l'ascite. On reprend la spironolactone 400 mg puis 600 mg/j trois jours par semaine, les effets sont nuls, natriurie 34 mEq/j azotémie 1,26 g/l diabète équilibré par 60 U d'insuline, glycémie 1,56 g/l glycosurie 0. Le malade sort sur sa demande le 28 Juillet, avec un traitement d'entretien. Un bilan hépatique pratiqué avant sa sortie n'indique aucune amélioration des tests fonctionnels.

Conclusion.

Sujes diabètique chez qui est apparu une cirrhose hypertrophique d'étiologie indéterminée ascitogène et oedèmateuse.

Au cours de la première hospitalisation alors qu'il n'y avait pas de signe de décompensation la corticothérapie a eu un effet bénéfique puisqu'en trois mois l'ictère a disparu et les tests fonctionnels hépatiques se sont grandement améliorés, quand au diabète alors que celui-ci était équilibré avec 30 u d'insuline avant tout traitement des doses de 80 U ne

pouvaient le réduire douze jours après l'arrêt de la corticothérapie. Sept mois plus tard lors de la deuxième hospitalisation on pouvait constater que la prise quotidienne de 15 mg de delta-cortisone n'avait pu empêcher la décompensation de la cirrhose. Sept jours après la reprise de la corticothérapie la glycémie est à 2,50 g/l azotémie 1,08 g/l, R A 83 vol. pas de sucre ni acétone dans les urines.

Les chiffres de glycémie n'ont pu être abaissés de façon valable que par la réduction de la delta-cortisone.

A l'arrêt de la corticothérapie et sous 60 u d'insuline la glycémie est à 2,83 g/l, l'azotémie à 2,31 g/l, glucosurie 5 g/l. Quatre jours plus tard ces chiffres sont redevenu normaux.

OBSERVATION N° 15

LL..... Michel 39 ans. Hospitalisé le 2 Janvier 1962 pour syndrome ictéro-ascitique. Il s'agit d'un éthylique avéré ayant présenté un ictère en 1958. L'ascite et l'ictère sont apparus en Décembre 1961 après un court mais intense syndrome infectieux.

A l'entrée le malade est dans un état général médiocre, il est amaigri et présente un sub-ictère conjonctival. L'abdomen est météorisé avec circulation collatérale, discrète et ascite de moyenne abondance. Il existe un suboedème des parties déclives. Il n'existe pas d'atteinte des autres appareils si ce une diminution de la réflexité rotulienne et achyléenne.

EXPLORATIONS HUMORALES

Urée 0,46 g/l Glycémie 0,92 g/l Cholestérol 1,12 g/l G B 4.820.000 G B 5.500 Albumine 0,3 %. Hématurie Glycosurie 0 Liquide d'ascite Riv. (—) Alb. 6 g.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Bilirubine totale 36 mg dont 30 mg sont glycuroconjugués Lipides totaux 2,50 g Cholestérol total 1,11 g/l avec un rapport E/T = 0,64 Prothrombine 78 % Protides totaux 65 g Albumine sérique 35,2 % Rapport A/G = 0,5 Béta globuline 25,6 % Gammaglobulinémie 24,2 %

Mc-Lagan 4,4 u Floc. +++ Hanger +++ Gros 1,2 cc positif Ducci 4 ; G O 192 T G P 30. Epreuve à la B S P 15' 50 %
45' 80 %

Galactosurie provoquée, perturbée.

Transit Baryté : Il n'existe ni varice oesophagienne ni lésion Gastro-Duodénale.

Laparoscopie : Foie atrophié type Laennec.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Au départ le poids est de 75 kg la diurèse à 1.500 cc la natriurie

7,6 mEq/l. La corticothérapie est entreprise le 13 Janvier 1962 à raison de 30 mg par jour de delta-cortisone avec ClK 1 g, Glutamag et Auréomycine. La diurèse s'élève à 2.500 l trois jours après, et la natriurie est à 75,5 mEq/j le poids diminue régulièrement. Treize jours après le début du traitement la glycémie de contrôle est à 1,22 g/l sans glycosurie.

Le traitement est poursuivi ainsi jusqu'au 9 Mars 1962. Durant ce temps l'évolution parait favorable, la diurèse est à 3 litres la natriurie à 83,5 mEq/j, mais l'ascite et les oedèmes persistent. La glycémie régulièrement contrôlée est stationnaire et oscille entre 0,77 et 1,14 g/l (sauf le 19 Février où elle est à 1,37). Le 9 Mars on associe à 20 mg de delta-cortisone 200 mg de spironolactone pendant 6 jours. Les effets sont spectaculaires : diurèse à 4 l, natriurie à 276 mEq/j, chute de poids de 4 kgs en 6 jours. L'urée est à 0,32 g/l, la glycémie à 0,96 g/l Glycosurie 0. Le 28 Mars la delta-cortisone est baissée à 15 mg/j et à 10 mg/j le 5 Avril, la glycémie étant à 0,75 g/l. Le 11 Avril la glycémie de contrôle est à 1,47 g/l la glycosurie à 8 g/l et on note des traces d'acétone dans les urines. Le 17 Avril la corticothérapie étant arrêtées la glycémie est à 1 g sans glycosurie. La réserve alcaline à 52 Vol. Le malade sort peu après.

Conclusion.

Cirrhose atrophique ascitogène traitée par delta-cortisone. Après avoir reçu 1,5 g de delta-cortisone le malade a présenté un diabète bénin très fugace disparaissant immédiatement à l'arrêt de la corticothérapie.

OBSERVATION N° 16

GU.... Mohamed 38 ans, cirrhose alcoolique hypertrophique, hospitalisé le 28 Janvier 1962 pour syndrome ictéro-ascito oedèmateux, état précomateux.

EXPLORATIONS HUMORALES

Anémie à 1.070.000 avec 56.000 G B, Hémoglobuline 40 % avec valeur globulaire à 1,67, Glycémie 0,83 Azotémie 0,85 Glycosurie 0 Acétonurie 0.

EXPLORATIONS HEPATIQUES.

Bilirubine totale à 61,7 mg, Hypolipémie à 3,65 g avec hypocholestérolémie à 0,90 g/l et chute du rapport E/T = 0,34 hypoprothrombinémie très grave à 15 %, hypoprotidémie 52,8 g chute des albumines 28,3 % et baisse du rapport A/G = 1,15. Mc-Lagan 3,7 u floc. +++ Hanger ++++ Transaminases G O 200 G P 80

Transit Baryté : Il n'existe ni varice oesophogienne ni lésion Gastro-Duodénale.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

L'urée passe à 1,12 g/l quatre jours après l'hospitalisation, la glycémie est à 0,93, glycosurie 0, acétonurie 0. Le 3 Février on entreprend la corticothérapie à raison de 30 mg de delta-cortisone par jour avec 1 g de ClK, auquel on adjoint des perfusions glucosées avec auréomycine et glutamag pour lutter contre l'état sub-comateux. Onze jours plus tard l'état est inchangé l'urée est tombée à 0,40 par contre la glycémie est montée à 1,40 g/l. On arrête la delta-cortisone et on rajoute du Solu-décadron aux perfusions. La diurèse qui a toujours été très basse à 200 cc environ passe à 2 l puis 2,500 l deux jours après. Le malade sort de son coma dix sept jours après son hospitalisation.

On reprend la delta-cortisone, la diurèse hydrosodée s'accentue ; 3 litres d'urine par vingt quatre heures et natriurie à 120 mEq/24 h. L'urée est toujours à 0,35, la glycémie à 0,79 le 13 Janvier, elle est à 1,16 le 19 janvier c'est à dire sept jours après la reprise du traitement ; spontanément et malgré la poursuite de la cure elle redescend pour être aux alentours de 1 g un mois plus tard. Le malade est à ce moment asséché, on diminue alors la dose de delta-cortisone à 20 mg/j le 28 Mars. Le 30 du même mois la glycémie passe à 1,31 g/l, la delta-cortisone est abaissée à nouveau à 15 mg/j et la glycémie monte à 1,75 g/l. Le malade est alors évacué pour un panaris dans un service de chirurgie où la corticothérapie est poursuivie aux mêmes doses. A son retour six jours plus tard la glycémie est à 0,86 g/l, la glycosurie nulle, la diurèse inchangée.

Le malade sort le 28 Avril, l'état général est bon, la plaie opératoire s'est cicatrisée dans les délais normaux le poids est stationnaire 73 kgs, on note l'absence d'ascite et d'oedème.

Conclusion.

Sujet atteint de cirhose alcoolique hypertrophique ascito-oedémateuse, sans antécédent diabètique ayant présenté au cours de la corticothérapie des hyperglycémies fugaces, apparaissant de 4 à 7 jours après le début, La glycosurie a toujours été nulle ; le trouble est toujours cantonné au plan biologique.

Commentaires

A. — *CONSIDERATIONS GENERALES.*

De l'étude de ces 88 dossiers de cirrhotiques ayant été soumis à la corticothérapie, nous avons relevé 16 cas où est apparu un trouble de la régulation glucidique. Ceci nous donne un pourcentage de 19 % qui correspond à celui indiqué par la plupart des auteurs.

a) *Données étiologiques.*

— 11 de ces cirrhotiques sont des hommes, 5 des femmes.

L'âge moyen de nos malades se situe entre 38 et 60 ans.
Deux sont plus jeunes (25 et 30 ans).
Trois ont plus de 60 ans (64-65 et 70 ans).

— 12 de ces cirrhoses sont atrophiques - 4 hypertrophiques.

Il s'agit dans 7 cas de cirrhoses éthyliques, dans 2 cas de spénopathies cirrhogènes. 7 fois l'étiologie de la cirrhose est restée indéterminée.

b) *Caractères des perturbations glucidiques.*

Le trouble du métabolisme glucidique s'est traduit de façon variée :

— Dans 12 cas il y a augmentation de la glycémie avec apparition du sucre dans les urines. Dans 3 de ces cas l'apparition de la glycosurie est décalée dans le temps, survenant plusieurs jours après la découverte de l'hyperglycémie (obs. N° 2 - 10 - 15).

— Dans 3 cas, le trouble du métabolisme glucidique se traduit

par une hyperglycémie isolée, d'ailleurs modérée, sans glycosurie (Obs. N° 7 - 12 - 16).

— Dans 1 cas (Obs N° 9) par une glycosurie importante à 20 g. par litre. Il apparaît alors que la glycémie dans un premier temps chute à des chiffres bas (0,67) puis redevient normale. Ce n'est que plus tard lors de l'arrêt de la corticothérapie que paradoxalement la glycémie s'élève à des taux anormaux (1 g. 47) alors que la glycosurie disparait.

Il s'agit presque toujours d'un diabète, sans acido-cétose.

Dans un seul cas (Obs. N° 11) il y a apparition d'une acétonurie et la réserve alcaline s'abaisse à 25 volumes.

Dans un autre cas (Obs. N° 15) une acétonurie est apparue de façon très transitoire.

c) *Signes révélateurs du trouble métabolique.*

Le trouble du métabolisme glucidique est détecté le plus souvent par les examens de sang et d'urine pratiqués de façon systématique. C'est seulement dans 3 cas (Obs. N° 3 - 5 - 11) que l'augmentation considérable et persistante de la diurèse (aux alentours de 4 litres par 24 heures) a orienté vers la possibilité d'une perturbation de la régulation glycémique, que les examens de sang te d'urine ont alors confirmée.

Etant donné cette découverte souvent systématique du diabète stéroïdien, il est difficile de fixer les détails d'installation du trouble métabolique.

Dans certains cas c'est très vite, après quelques jours seulement de corticothérapie que l'hyperglycémie est décelée.

Dans d'autres cas, c'est après plusieurs mois de traitement prolongé que le diabète est découvert.

Il n'est pas non plus possible d'établir un rapport direct entre les doses de delta-cortisone et le déclenchement des troubles. Certains malades avaient reçu un traitement d'attaque de 40 mg de delta cortisone par jour, d'autres de 30 mg. Parfois le diabète s'est installé alors que le malade suivait un traitement d'entretien avec des doses quotidiennes de 20 mg, voire même 15 mg.

d) *Incidence du diabète sur l'évolution de la cirrhose.*

L'incidence du trouble glucidique sur l'évolution de la cirrhose est difficile à préciser.

Dans 6 cas, malgré l'installation du diabète, la diurèse ne s'est pas élevée sous l'influence de la corticothérapie. Il a fallu associer d'autres diurétiques en particulier spironolactone ou chlortalidone pour agir sur l'ascite.

Dans 3 cas, il y eut une réponse diurétique appréciable sous corticothérapie, mais insuffisante pour tarir l'ascite et les oedèmes.

Dans les 7 derniers cas, la réponse diurétique a été nette et suffisante pour corriger le déséquilibre hydro-électrolytique. Ce fut particulièrement le cas dans les 3 observations où la forte diurése aux alentours de 4 litres par 24 heures, a permis de découvrir le diabète. Nous pouvons donc dire avec d'autres auteurs, que la polyurie diabètique déclenchée par la corticothérapie aide parfois à assécher les cirrhotiques. Mais c'est loin d'être la règle.

Il faut également signaler que 5 de nos 16 malades sont morts plus ou moins longtemps après la découverte du diabète stéroïdien. Le décès est dû à des accidents évolutifs de la cirrhose (ictère grave, hémorragie foudroyante). Dans aucun cas un diabète grave est directement responsable de l'issue fatale.

B. — *EFFETS DE LA DELTA-CORTISONE CHEZ LES CIRRHOTIQUES PRESENTANT ANTERIEUREMENT UNE PERTURBATION DU METABOLISME HYDROCARBONE.*

6 malades avaient, avant corticothérapie un trouble du métabolisme hydrocarboné. Celui-ci manifestait :

— dans 1 cas par une flèche d'hyperglycémie provoquée anormale.
— dans 3 cas par une glycémie à jeun élevée sans glycosurie.
— dans 1 cas par un diabète ancien avec hyperglycémie à jeun et glycosurie sans acétonurie.
— enfin 1 malade présentait un diabète mais avait déjà été

soumis depuis plusieurs mois à la corticothérapie avant l'étude actuelle.

Voyons successivement ces différents cas en résumant brièvement leurs observations.

a) *Flèches d'hyperglycémie provoquée élevée.*

Dans un cas (Obs. N° 7) la prédisposition au diabète est décelée avant corticothérapie, par une flèche d'hyperglycémie provoquée élevée à 1 g 96/litre, alors que la glycémie à jeun est normale et qu'il n'existe pas de glycosurie.

15 jours après le début de la delta-cortisone la glycémie à jeun s'éléve à 1 g 90/litre sans glycosurie ni acétonurie. La diminution puis l'arrêt de la delta-cortisone suffisent à faire baisser la glycémie.

b) *Hyperglycémie à jeun.*

Trois observations peuvent ètre étudiées sous cette rubrique, (Obs. N° 1 - 11 - 13). Ces malades présentaient à l'entrée une glycémie à jeun augmentée respectivement à 1,47 - 1,33 - 1,88 sans glycosurie.

Ces trois malades ont développé un diabète complet.

Dans l'observation n° 1 - Après 20 jours de traitement, la malade ayant reçu 400 mg de delta-cortisone, la glycémie passe à 3,96 g/l et une glycosurie de 55 g/l apparaît.

Malgré l'arrêt de la corticothérapie et la mise au régime hypoglucidique, le diabète persiste pendant 2 mois (glycémie 3 g/l, glycosurie 15 g/l, sans acétonurie).

Deux mois après la découverte du diabète on entreprend l'insulinothérapie qui à raison de 15 u/j, fait disparaître en 4 jours le sucre des urines ; mais malgré l'augmentation des doses, 15 jours plus tard la glycémie est encore à 2,28 g/l.

Dans l'observation n° II - Après 20 jours de traitement, la malade ayant reçu 600 mg de delta-cortisone, la glycémie passe à 2 g, 47/litre avec glycosurie, acétonurie et réserve alcaline à 25 volumes.

La cortithérapie est arrêtée, la malade est mise au régime

diabètique, l'insulinothérapie est entreprise à raison de 30 u. puis 45 u/j.

5 jours plus tard la glycosurie a disparu complètement, des traces d'acétone sont encore décelées 10 jours plus tard dans les urines.

L'hyperglycémie résiste à l'insulinothérapie : au bout de 10 jours de traitement elle est à 2 g/l.

Observation n° 13 - Le tableau clinique est totalement différent. Paradoxalement la corticothérapie fait regresser l'hyperglycémie.

A 1,88 g au départ, celle-ci passe à 1,58 après 7 jours de traitement, à 1,29 17 jours après, et la glycosurie qui était absente avant traitement apparaît alors au taux de 50 g pour mille sans acétonurie.

La corticothérapie est arrêtée au bout du 21^{me} jour. 3 jours après la glycosurie est à 67 g/l, la glycémie à 1,80/l. Le malade est mis au régime diabètique, acétonurie 0, 11 jours plus tard la glycémie est à 1,80/l, la glycosurie 50 °/oo, brutalement le 12^{me} jour elle tombe à 0,94 g/l et la glycosurie disparait.

EN CONCLUSION : 3 cirrhotiques présentaient avant traitement par delta-cortisone une glycémie anormalement élevée sans glycosurie.

I) Dans deux cas (Obs. 1 et 11) le diabète a évolué de façon identique.

a) Aggravation nette vers le vingtième jour avec notamment apparition d'une glycosurie.

b) Résistance du diabète à l'arrêt de la corticothérapie.

c) L'insuline a eu un effet identique, l'action sur la glycosurie à doses modérées a été très rapide, efficace et définitive ; l'hyperglycémie en revanche a persisté malgré l'augmentation des doses. Si l'on tient compte de la glycémie de départ, il semble que celle-ci constitue un seuil au dessous duquel il est impossible de descendre.

d) Dans l'observation 11, on observe de plus des phénomènes d'acido-cétose qui eux aussi regressent sous insulinothérapie.

II) Dans l'observation 13 la corticothérapie a pour effet de faire diminuer paradoxalement la glycémie, avec apparition d'une glycosurie sans acétonurie. A l'arrêt de la corticothérapie, la glycémie revient aux chiffres initiaux élevés avec persistance d'une glycosurie importante avant que tout redevienne normal.

c) *Diabète pancréatique préexistant.*

Observation N° 14. Il s'agit d'un diabète connu et traité depuis longtemps. Avant la corticothérapie le diabète était équilibré par 30 u. d'insuline. Quatre jours après le début de la corticothérapie et malgré l'insuline, la glycosurie apparaît. Deux mois après avec 80 u. d'insuline le diabète ne peut être équilibré, glycémie 2,07 g/l, urée 2 g/l, glycosurie 20 g/l.

7 mois plus tard le malade est réhospitalisé dans un état comateux. Sous 40 u. d'insuline, la corticothérapie est reprise à raison de 30 mg de delta-cortisone. Le diabète reste équilibré, glycémie 1,45 g/l glycosurie 0, acétone 0. Par la suite une nouvelle poussée de décompensation va entraîner une majoration de diabète, glycémie 2,83 g/l, glycosurie 5 g/l azotémie 2,31 g/l, celui-ci va être maintenu jusqu'à la sortie du malade.

EN CONCLUSION :

Chez ce malade diabètique l'action de la delta-cortisone a été différente au cours des 2 hospitalisations successives pour une cirrhose hypertrophique.

Au cours de la 1re hospitalisation, l'exagération rapide du diabète par la delta-cortisone, l'insulino-résistance, l'absence d'acidose sont à retenir.

Au cours de la 2me hospitalisation, la réduction relativement facile du diabète, alors que la cirrhose s'est cliniquement décompensée est remarquable. S'agit-il d'une amélioration du

diabète, la destruction du parenchyme hépatique entrainant une chute de la glycémie, comme l'ont démontré JUDD en 1934, CONN en 1938 ?. Rappelons, pour terminer, que LABBE signale qu'il n'a jamais rencontré d'association diabète et cirrhose atrophique et que d'autres auteurs ont rapporté des observations relatives à des diabètes ayant disparu pendant l'évolution d'une cirrhose grave, BONDLEY 1930, CAROLI et ETEVE.

d) *Diabète stéroïdien préexistant.*

Observation n° 8. — Etant donné que cette malade a pris pendant 3 ans de la delta-cortisone à des doses variables mais importantes, son diabète est probablement dû aux stéroïdes corticaux. Avant la reprise de la delta-cortisone la glycémie est à 1,89 g/l, sans acétonurie.

Avec 3 puis 4 comp. d'isodiane, ces deux données biologiques restent inchangées 13 jours plus tard.

Le fait de passer à 15 u. d'insuline négative immédiatement la glycosurie, mais la glycémie persiste à un taux anormal et même s'élève, jusqu'à la mort de la malade un mois après.

EN CONCLUSION. — Deux remarques sont à faire :

1) C'est l'absence de lien précis entre ce diabète qui semble évoluer depuis longtemps et la cirrhose. On n'a pas la possibilité d'apprécier leur influence réciproque, mais il semble que les deux processus évoluent de façon autonome.
2) Malgré l'existence du diabète, la gravité de la cirrhose nous a incité à utiliser la delta-cortisone sous couvert d'abord de l'isodiane, puis de l'insuline.

Ainsi sur les 16 cirrhotiques ayant présenté sous corticothérapie des troubles du métabolisme glucidique, 6 avaient déjà, une prédisposition au diabète ou même un diabète.

Dans tous les cas, la delta-cortisone a aggravé le trouble métabolique comme l'indique le tableau ci-après.

AVANT CORTICOTHERAPIE	SOUS CORTICOTHERAPIE
Flèches d'hyperglycémie provoquée élevée. Glycémie à jeun normale Obs. N° 7	Glycémie à jeun : 1g,90 sans glycosurie
Hyperglycémie à jeun sans glycosurie — Obs. 1 = glycémie 1,47	Glycémie 3,96 Glycosurie 55 g/l Acétonurie = 0
Hyperglycémie à jeun sans glycosurie — Obs. 11 = glycémie 1,33	Glycémie 2,47 Glycosurie 20 g/l Acétonurie + - R.A : 25 vol.
Hyperglycémie à jeun sans glycosurie — Obs. 13 = glycémie 1,88	Glycémie 1,58 Glycosurie 50 g/l
Diabète simple équilibré avec 30 Unités d'insuline Obs. N° 14	1re **hospitalisation** = diabète déséquilibré malgré 80 u. d'insuline.
	7 mois plus tard = diabète équilibré avec u. d'insuline
Diabète stéroïdien = Obs. N° 8 glycémie = 1,89 glycosurie = 20 g/l acétonurie = 0.	Persistance hyperglycémie et glycosurie avec isodiane.
	Disparition glycosurie et persistance hyperglycémie avec 15 u. insuline

C. — *PERTURBATIONS DU METABOLISME HYDROCARBONE SOUS CORTICOTHERAPIE CHEZ DES SUJETS NE PRESENTANT PAS DE PREDISPOSITION AU DIABETE.*

a) *Diabète stéroïdien provoqué.*

6 observations concernent cette catégorie de malades soit un pourcentage de 37 % (observ. 2, 3, 4, 5, 6, 10). Il s'agit de 4 cirrhoses atrophiques et de 2 hypertrophiques. Les résultats

observés dans ce groupe de malades sont assez cohérents et se caractérisent par les faits suivants :

1) Les troubles apparaissent en général à une date éloignée du début du traitement.

Dans 4 cas après 3 mois de corticothérapie.

2) L'hyperglycémie et surtout la glycosurie restent modérées :

Glycémie de 1,39 à 2 g 03

Glycosurie de traces à 20 g/l.

En conclusion

Les sujets qui ne présentaient pas de trouble de la glycorégulation avant la corticothérapie, ont développé un diabète stéroïdien assez typique. Mais il semble que le temps de latence prolongé, l'élévation modérée de la glycémie et de la glycosurie sont le reflet d'une perturbation peu importante de la glycorégulation. Nous verrons plus loin que ces malades ont vu leur diabète assez facilement corrigé, dans la plupart des cas, par le simple régime.

b) *Perturbation du métapolisme hydrocarboné se traduisant par une instabilité glycémique fugace associée à une glycosurie.*

L'observation n° 15 résume cette catégorie de trouble. Il s'agit d'une cirrhose atrophique ascitogène traitée par 30 mg de delta-costisone seule ou associée à la spironolactone, qui présentait une glycémie normale avant tout traitement.

Pendant les trois mois qu'a duré le traitement des poussées hyperglycémiques très brèves, modérées puis hypoglycémiques se sont manifestées (glycémie à 1,22 g/l le 26 Janvier ; 1,37 g/l le 19 Février ; 0,77 le 4 Mars ; 0,75 g/l le 5 Avril).

La delta-cortisone étant baissée à 10 mg, la glycémie monte à 1,47 le 11 Avril. Le 13 Avril la glycémie étant à 1,44 g/l on découvre une glycosurie à 8 g/l avec des traces d'acétone dans les urines ; le 17 Avril tout redevient normal.

c) *Perturbation du métabolisme hydrocarbonisé se traduisant une une baisse de la glycémie associée à une glycosurie.*

Une observation est relative à ce genre de troubles (obser.

n° 9) où l'on voit sous corticothérapie, la glycémie varier en raison inverse de la glycosurie et descendre paradoxalement à des taux assez bas :

— 30 mg de delta-cortisone glycémie 0,67 g/l
— 20 mg de delta-cortisone Glycosurie 24 g/l » 0,70 g/l
— Arrêt de la corticothérapie Glycosurie 0 » 1,47 g/l

d) *Troubles du métabolisme glucidique se traduisant par une hyperglycémie isolée.*

Deux observations (n^os^ 12 et 16), ont été relevées.

Dans les 2 cas, il n'a pas été observé de prédisposition antérieure au diabète, et chaque fois il s'est agit de poussée hyperglycémique sans lendemain, modérée, non accompagnée de glycosurie ou d'acétonurie.

Dans l'observation n° 16, on constate deux ordres de faits :

1) A la mise en train de la corticothérapie et lors de l'augmentation des doses, on constate dans les jours qui suivent un abaissement paradoxal et transitoire de la glycémie.

2) A l'arrêt ou lors de la diminution des doses, on constate une élévation transitoire et modérée de la glycémie. Nous retrouvons là des phénomènes assez semblables à l'observation précédente, mais ici il n'y a jamais eu de glycosurie.

Tous ces résultats peuvent être résumés dans le tableau suivant :

10 CAS SANS PREDISPOSITION AU DIABETE

Nombre de cas	Observations	Troubles observés sous corticothérapie
6	n^os^ 2, 3, 4, 5, 6, 10	Hyperglycémie modérée Glycosurie faible
1	n° 15	Glycosurie + instabilité glycémique
1	n^s^ 9	Hypoglycémie transitoire + glycosurie
2	n^os^ 12 et 16	Hyperglycémie modérée sans glycosurie

D. — *EVOLUTION DU DIABETE.*

Notre attitude thérapeutique vis à vis du trouble du métabolisme glucidique apparu sous corticothérapie, a varié selon les cas.

a — *Dans 10 cas l'insulinothérapie n'est pas nécessaire.*

— Dans 3 observations (N^os^ 7, 12 et 16) il a suffit de baisser *les doses* de delata-cortisone et de soumettre les malades au régime diabètique pour voir la glycémie reprendre des valeurs normales.

— Dans 7 observations (N^os^ 2, 5, 6, 9, 10, 13, 15), il a fallu associer au régime, *l'arrêt de la corticothérapie* pour voir disparaître la glycosurie et se normaliser la glycémie dans les délais variables de 8 à 40 jours.

— *6 fois l'insuline est nécessaire.*

— Dans 3 observations (N^os^ 1, 3, 4) l'arrêt de la corticothérapie et le régime n'ont pas suffit à corriger la perturbation glucidique. Il est nécessaire et suffisant d'administrer pendant quelques jours de l'insuline.

— Dans l'obser. 1 ; pendant 16 jours à des doses de 15, puis 30 unités par jour.

— Dans l'obser. 3, pendant 3 mois il faut des doses élevées (120 unités par jour) pour corriger l'hyperglycémie et la glycosurie. Ces doses peuvent être ensuite progressivement baissées puis arrêtées.

— Dans l'observ. 4, 4 jours d'insuline à 15 unités par jour, suffisent à corriger le désordre diabètique.

— Dans 2 observations (n^os^ 8 et 11), l'insulinothérapie permet rapidement de faire disparaître la glycosurie. Mais la glycémie n'est pas encore redevenue absolument normale lorsque les malades meurent brusquement d'accidents évolutifs de leur cirrhose. Dans l'observation n° 8, il a fallu faire appel à l'insuline après échec de l'isodiane

— Dans une observation n° 14, il s'agit d'un cirrhotique diabètique équilibré avec 30 unités d'insuline. La corticothérapie déséquilibre le diabète que 80 unités d'in-

line ne suffisent plus à corriger. Lors d'une deuxième administration de delta-cortisone, 7 mois plus tard, le diabète est plus facilement contrôlé par l'insuline malgré la reprise de la delta-cortisone.

L'ensemble de ces résultats peut être résumé dans le tableau suivant :

Diabète corrigé sans insuline		Nécessité de l'insuline	
3 cas (7, 12, 16)	avec seulement baisse de la delta cortisone.	3 cas (1, 3, 4)	Insulinothérapie transitoire
7 cas (2, 5, 6, 9, 10, 13, 15)	après arrêt de la delta cortisone	2 cas (8, 11)	Insulinothérapie prolongée (encore administrée à la mort de ces 2 malades.
		1 cas (14)	Insulinothérapie continue (diabète antérieu)
TOTAL : 10 cas = groupe 1		6 cas = groupe 2	

Il faut noter que les 6 cirrhotiques qui présentaient avant corticothérapie une prédisposition au diabète se classent ainsi :

2 dans le groupe 1

4 dans le groupe 2

Les 10 cirrhotiques sans prédisposition apparentes au diabète, se répartissent ainsi :

8 dans le groupe 1

2 dans le groupe 2

Ceci rejoint notre première constatation = le trouble du métabolisme glucidique sous corticothérapie est moins important est plus facile à corriger lorsque les cirrhotiques n'ont pas de prédisposition au diabète.

Conclusions générales

Au cours de la Corticothérapie de 88 Cirrhoses, nous avons vu apparaître 16 fois des perturbations du métabolisme glucidique.

Le trouble métabolique est très variable, souvent il s'agit de perturbations que l'on peut ranger dans le cadre des manifestations para-diabètiques. Dans un seul de nos 16 cas il s'est agit d'un diabète acido-cétosique.

Dans la grande majorité des cas, les perturbations du métabolisme glucidique sont décelées par des examens systématiques de sang ou d'urines. Plus rarement une polyurie anormalement importante sous corticothérapie nous a permis de soupçonner l'installation d'un diabète stéroïdien.

Le plus souvent l'apparition du diabète n'a aucune incidence sur l'évolution de la cirrhose. Il est rare de voir la polyurie diabètique contribuer, après la baisse ou l'arrêt de la delta-cortisone, à assècher l'ascite Cirrhotique.

Chez plus du tiers de nos mlades on pouvait déceler, avant Corticothérapie, une perturbation du métabolisme hydro-carboné. Ces perturbations se sont dans l'ensemble exagérées sous l'influence de la Corticothérapie.

Chez plus de la moitié de nos malades (10 sur 16) il n'est pas nécessaire de recourir à l'insulinothérapie. L'hyper-glycémie et la glycosurie disparaissent avec la diminution des doses ou l'arrêt de la Delta Cortisone. Chez 6 autres malades il faut administrer de l'insuline 3 fois, on peut arrêter l'insuline après quelques jours de traitement. Dans les 3 derniers cas il est né-

cessaire de continuer l'insuline qui a complètement permis avec plus ou moins de facilité et plus ou moins complètement de contrôler le diabète.

L'existence d'un diabète antérieur ou l'apparition d'un trouble du métabolisme glucidique au cours de la corticothérapie des cirrhoses ne contre-indiquent pas l'institution ou la continuation de ce traitement.

Le régime, l'ajustement des doses et au besoin l'insulinothérapie permettent malgré cette complication métabolique, de faire profiter les cirrhotiques de cette si précieuse arme thérapeutique.

Le Président,
J. GADRAT.

Vu : *Le Doyen,*
G. LAZORTHES.

Vu et permis l'imprimer : Toulouse, le 30 mai 1963.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
J. DOTTIN.

Bibliographie

PREMIERE PARTIE — THEORIE

ABRAMS BAKER INGLE LI. — The influence of somatotropin and corticotropin on the islets of Langherans of the rat. *Endocrinology* 1953.

AUBERTIN FAURE. — Sur un cas de diabète corticoïde *Sem. Hop Paris* 1953.

BAUER. — The so-called Cushing's syndrom, its history terminology and differential diagnostic. *Acta. Médica, Scandinavia* 1950.

BASTENIE. — Cortico-surrénales et diabète humain. *Masson* 1956.

BASTENIE KOWALESKI VERBIEST. — Action diabètogène des doses thérapeutiques de cortisone. *Ann. Endocrinologie* 1951.

BASTENIE SPEHL CONNARD. — Antidiabétic effects of cortisone in certains cases of stéroïdediabets. *Acta Med. Scandi.* 1953.

CAROLI ETEVE BERTRANT. — Le diabète guéri par la cirrhose de Lâennec. *Sem Hop. Paris* 1953.

COELHO DAGOSTA. — La pathologie surrénale du syndrome de Cushing. *Sem. Hop Paris* 1950.

CONN. — Endocrine régulation of the blood sugar. *An Iny Med.* 1953.

CONN LOUIS WEELER. — Production of tempory diabètes mellitus in man with pituitary ACTH, relation to uric acid métabolism. *J. Lab. a. Clin. Médi June* 1948.

CONNARD. — Mesure de l'assimilation du glucose, base théoriques et applications cliniques. *Acta Médica Belgica* 1955.

DE DUVE. — Glucose Insuline et diabète. *Masson et Cie* 1945.

DEGOURT GUILLEMIN. — Problèmes actuels concernant la maladie de Cushing. *Sem. Hop. Paris* 1954.

ELIEL PEARSON. — Métabolic effects of ACTH in Cushing's syndrom and acromégalie. *J. Clin. Endocrino Sept.* 1951.

FRANCKSON GEPS BASTENIE CONARD. — Observations sur le diabète stéroïde expérimental du rat. *Acta Endocrinoligica* 1953.

GREELEY. — The sugar utilization of hypophysectomised rabbits. *Endocrinology Aug.* 1940.

HEDON LOUBATIERES. — Le diabète expérimentale de Youg et le rôle de l'hypophyse dans la pathogènie du diabète sucré. *Bio. Méd.* 1942.

HEDON LOUBATIERES. — Les diabètes expérimentaux. Communication. *1^er^ congrès international de thérapeutique* Juin 1952.

HOET. — Documents cliniques à propos du rôle de l'hypophyse dans le diabète. *J. Suisse Med.* 1950.

HIMSWORTH. — Mechanism of diabètes mellitus ; *Lancet* 1949.

HOFFMAN, Mc ALPUNE BROWNE. — Metabolic effects of adrenocorticotropic hormones administred to man. *Proc Canada Physio Soc. Octo* 1948.

HOUSSAY. — Hypophysectomie et diabète pancréatique chez le crapaud. *C.R. Soc. Biol.* 1930.

INGLE. — The production of glycosuria in the normal ray means of 17-Hydroxy-II déhydrocorticotérone. *Endocrinologv. Oct.* 1949.

JUSTIN BESANCON LAMOTTE BARBIER. — Régulation pituitaire et corticale du glycogène hépatique. *Sem. Hop. Paris* 1952.

KINSELL. — The clinical application of pituitary adrénocorticotropic and adrenal stéroïd hormons. *Ann. Int. Med.* Sept. 1951.

LAMBERT TAGNON CORVILLAIN. — Hormone corticotrope hypophysaire et seuil d'excrétion du glucose. *Acta Clinica Belgica* 1951.

LA ROCHE TREMOLIERES. — Action sur le métabolisme azoté de certaines hormones stéroïdes. *Sem. Hop. Paris* 1950.

LAZAROW. — The production of diabètes in rats with cortisone and its relation to glutathione. *Anat. Rec.* 1950.

REMAN SCHWARTZ. — The métabolic offects of compound F acetate in man. *J. Clin. Investigation June* 1952.

RENOLDS HASTINGS. — Modifications du métabolisme des hydrates de carbone dans le foie d'animaux diabètiques et dans le foie d'animaux traités à la cortisone. *Acta Endocrinologica* 1953.

SAYERS BURNS TYLER JAGER. — Metabolic actions and fate of intravenously administred adrenocorticotropic hormone in man. *J. Clin Endocrino. July* 1949.

TAGNON. — L'activité cortico-surrénale au cours du diabète et de ses complications. *Acta. Clin. Belgica* 1953.

THORN. — Discussions in Diabète 1952.

WARREN LECOMPTE. — The pathologic of diabètes. *Léa et Fébiger Philadelphia* 1952.

WEBSTER. — Adrenal cortex in liver disease. *An. Int. Med.* 1950.

DEUXIEME PARTIE — CLINIQUE

HERFORT. — La sécrétion pancréatique au cours de certaines affections hépato-biliaires. *Gastro enterologia* 1947.

STIMSON BAGGENSTON. — Les lésions pancréatiques associées aux cirrhoses du foie. *Ann. Jour. Clin. Path.* 1952.

CATAN VESIN. — Premiers résultats cliniques et biologiques du traitement des cirrhoses ascitiques par la métacortandracine. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris* 1955.

CHERAY LEBON. — Les insuffisances pancréatiques, les ferments pancréatiques du liquide duodénal dans les affections du foie. *Masson* 1956.

P. GIRAUD. — Contribution à l'étude des perturbations du métabolisme hydrocarboné par les stéroïdes. Les perturbations observées avec la delta cortisone. *Thèse Paris* 1956.

H. FRAISSE, PLAN, BRONDEL. — Action de la métacortandracine dans les cirrhoses alcooliques ascitiques. *J. Med. Lyon* 893 : *225*, 20 *Mars* 1957.

R. DUPUY, J. VALLIN, F. DESSERTENNES, P. GIRAUD. — Glycosurie observée au cours du traitement par la deltacortisone des hépatites et des cirrhoses. *Arch. Mal. Appa. Dig. et Mal. Nutrit.* 46, *3*, 192 *Mars* 1957.

LEVRAT, BRETTE, RIFFAT et M^me^ BEAU. — Premiers résultats du traitement alcooliques ascitiques par la deltacortisone. *Arch. Mal. App. Digest. et Mal. Nutrit.* 46, *3* : 214 *Mars* 1957.

GIRARD, M. CHABANON, GUILLEMER, ROMIER. — *Action de la* métacortandracine sur le syndrome oedémateux des cirrhoses alcooliques. *Arch. Mal. App. Digest. et Mal. Nutr.* 46, *3* : 224, *Mars* 1957.

GRANDMAISON, J. DESCHAMPS M^me^ GUEGUEN. — Notre expérience du traitement des cirrhoses ascitiques alcooliques par la métacortandracine. *J. Med. Lyon* 897 : *457*, 20 *mai* 1957.

M. CACHIN, F. PERGOLA, P. SLAMA, F. POTET, R. LEVILLAIN. Le traitement de la Cirrhose alcoolique par la delta cortisone. *Arch. Mal. App. Diges.* 46, *6* : 513 *Juin* 57.

M. CACHIN ET COLL. — Delta cortisone et cirrhose ascitique. Etudes biologique et histologique incidents thérapeutiques. *Sem. Hop.* 54 : *3168*, 26 *Sep.* 1957.
Lyon Med. VIII, 8 : *603*, 30 Avril 59.

A. BERNARD, P. MICHAUX. — A propos d'une observation d'occlusion calculeuse du cholédoque, complications post-opératoires. *Arch. Mal. App. Dig.* 46, *12* : 1337, *Déc.* 57.

TRAISSAC ET PORTALIER. — Cirrhoses traitées par delta cortisone, diabètes cortisoniques sévère. *Soc. Gast. Entéro. Sud-Ouest* 1957.

VACHON. — Place de la delta cortisone dans le traitement de la cirrhose alcoolique. *Rev. Lyon Med. VII*, 12 : *741*, 30 *Juin* 1958.

GOLDSCHLAG H. — Corticostéroïdes et diabète. *Med. et Hygiène* 413 : *573*, 30 *Nov.* 1958.

MARTY, ROUX, GUENNEC. — Cirrhoses atrophique et diabètes sucré. *Soc. Med. Hop. Paris* 18 Avril 1958.

CATTAN. — La corticothérapie dans le traitement des cirrhoses atrophiques du foie. *Acc. Nat Med.* 3 Juin 1958.

AZERAD, BULETSK. — Excrétions urinaires des corticostéroïdes dans l'acidocétose sévère du diabète. *Soc. Med. Hop. Paris* 15 Avril 1958.

VACHON, AIMARD, TAINE. — Les perturbations du métabolisme hydro-carbonné chez les cirrhotiques traités la delta cortisone. *Rev. an med VIII, 8.* 603 30 avril 1959.

GRILLAT ET COLL. — Diabète survenant au cours des cirrhoses traitées par delta cortisone. *Rev. Med. Nancy LXXXIV.* 720 Juillet 1959.

MICHON, LARCAN, VERT. — Diabètes et paradiabètes aggravés par la corticothérapie. *Rev. Med. Nancy LXXXIV* 728 Juillet 1959.

ROBERT ET COLL. — Etude comparée des complications des cirrhoses traitées avec ou sans métacortandracine d'après 116 cas. *Rev. Med. Nancy. LXXXIV* 775 Juillet 1959.

LEVRAT, BRETTE GRANDMOTTET. — Le traitement des cirrhoses alcooliques avec ascite. *Arch. Mal. App. Dig.* 48, *11 :* 1265 Nov. 1959.

VESIN. — Le traitement des cirrhoses ascitiques éthyliques par la delta cortisone. *Arch. Mal. App. Dig.* 48, *12*, 1497 Dec 1959.

BAQUET. — Les effets Hyperglycémiants des dérivés cortisoniques. *Jour. Ass. Diab. de Lang. Fran.* Nov. 60.

BRICAIN ET LEPRAT. — Les accidents métaboliques de la corticothérapie ; *Rev. Prat. Tome X* 11 Nov. 1960.

VACHON, TAINE, AIMARD, PAILLARD. — Remarques à propos des troubles de la glycorégulation au cours des hépatites chroniques. *Arch. Mal. App. Dig.* 49, *3* : 284 Mars 1960.

MINICONI. — Notes sur le traitement des cirrhoses ascitiques. *Algérie Médicale* 64, *3* : 225 Mars 1960.

CACHIN. — Les indications de la corticothérapie en pathologie hépatique. *Rev. Prat. X, 29* : 3181 11 Nov. 1960.

VACHON. — Le traitement diurétique actuel des cirrhoses ascitiques. *Rev. Lyon. Med. X, N° spécial, 493* 1961.

HEARTWALD MADSEN. — Long term traitment of cirrhoses of the liverwith prednisone. *Acta Med. Scand.* 169, *4 :* 381, Avril 1961.

BAQUET. — Les effets hyperglycémiants des cortisoniques. *La Presse Médicale.* 69, *22* : 969 6 Mai 1961.

SAUDAN, PIOLINO. — Réflexions sur l'administration per os de delta-*fluorène. Praxis 34* : 857, 24 Août 1961.

BOUR. — Cortico-surrénale et diabète sucré. *Jour. Ann Dia. 11*, 13 mai 1961.

MOT. — Diabète sucré des cirrhoses de l'adulte. *Thèse* 1961.

MIROUZ, BARJON, FABRE. — Analyse des lésions insuliniques au cours d'un diabète avec cirrhose décompensé à la faveur d'un épisode infectieux. *Rev. Diabète* 1962.

KNICK TILLING HITZELBERGER. — La diabètogénie et la tolérance métabolique de divers dérivés de corticostéroïdes. *Med. et Hygiène* 536 : *108*, 14 Fév. 1962.

CONTE, FOUET, RAMBAUD. — La corticothérapie des ascites cirrhotiques à propos d'une série de 100 malades suivis deux ans au moins. *La Presse Médicale* 70, *48* : 2253, 10 Nov. 1962.

VESIN, CATTAN. — Traitement des oedèmes cirrhotiques. *La vie médicale 43* : 1767, Déc. 1962.

Table des matières

Entrées en Matières 9

Considérations générales sur la physio-pathologie du diabète 11

PREMIERE PARTIE

ETUDES EXPERIMENTALE DU DIABETE STEROIDIEN 13

I. Cortico-surrénale et métabolisme glucidique 13

1. Preuves du rôle des cortico-surrénales dans le métabolisme des glucidiques 13

A. BASES CLINIQUES. 13

a) Le métabolisme glucidique dans l'insuffisance cortico-surrénale 13
b) Le métabolisme des glucides dans le syndrome de CUSHING 15

B. DONNEES EXPERIMENTALES 15

a) Effets de la surrénalectomie sur le métabolisme glucidique. 15
b) Effets de certains hormones corticosnnémaliennes sur le métabolisme glucidique. 16
c) Les hormones cristallisées actives 17

2. Le diabète stéroidien expérimental 17

A. Production du diabète stéroidien 17
B. Caractères du diabète stéroidien expérimental 17
C. Mécanisme du diabète stéroidien 19
— Théorie de la surproduction.
— Théorie du défaut utilisation.

3. Rapport du diabète stéroidien et du diabète hypophysaire expérimental 21

A. Phénomène de Houssay 22
B. Effets diabètogènes des extraits hypophysaires 22
C. Caractères du diabète hypophysaires expérimental 22

D. Synergie entre facteurs diabètogènes hypophysaires et facmones C.S. 23

II. LE DIABETE STEROIDIEN HUMAIN PROVOQUE 24

1. Diabète stéroidien chez les sujets à métabolisme glucidique normal. 24

A. Production d'un diabète par administration d'Acth. 24
B. Effets des doses thérapeutiques d'Acth et de cortisone sur le métabolisme glucidique. 24
C. Etude de cœfficient d'assimilation du glucose pendant les traitements à la cortisone et à l'Acth. 25
D. Etude du phosphore inorganique au cours des épreuves d'hyperglycémie. 25
E. Etude de l'activité de l'insuline 25
F. Hypoglycémie par sevrage de cortisone 26
G. Effet de la cortisone et de l'Acth sur le seuil rénal du Glucose. 26
H. Effet des glucostéroides sur le métabolisme azoté 27
I. Effets des glucostéroides sur le métabolisme des graisses .. 27

2. Etude de sujets diabètiques 28
3. Etude de sujets atteints d'hypoglycémie spontanée 28
4. Pathogénie du diabète stéroidien. 29

CONCLUSIONS. 30

DEUXIEME PARTIE

CLINIQUE

I. AVANT-PROPOS. 31

1. Bases théoriques de la corticothérapie dans les affections hépatiques 31

A. Action anti-inflammatoire 31
B. Effets métaboliques 32

2. Corticothérapie au cours des cirrhoses 32
3. Conduite du traitement. 32

II. TROUBLES DU METABOLISME HYDROCARBONNE OBSERVES AU COURS DU TRAITEMENT DES CIRRHOSES PAR LA DELTA-CORTISONE ET SIGNALES PAR DES AUTEURS FRANÇAIS. 34

CONCLUSIONS 42

III. TROUBLES DU METABOLISME HYDROCARBONE OCCASIONNES PAR LA DELTA-CORTISONE CHEZ 88 CIRRHOTIQUES OBSERVES A LA CLINIQUE DE THERAPEUTIQUE MEDICALE (Pr RAYNAUD) ET DANS LE SERVICE DE MEDECINE DE L'H.C. DE DE BENI-MESSOUS (Pr MINICONI) 44

1. Matériel d'étude 44
2. Conduite du traitement 45
3. Observations. 47
4. Commentaires 69

A. Considérations générales 69

a) Données étiologiques 69
b) Caractères des perturbations glucidiques 69
c) Signes révélateurs du trouble métabolique 70
d) Incidence du diabète sur l'évolution de la cirrhose 71

B. Effet de la delta-cortisone chez les cirrhotiques présentant antérieurement une perturbation du métabolisme hydrocarbone 71

a) Flèche d'hyperglycémie provoquée élevée 72
b) Hyperglycémie à jeun 72
c) Diabète pancréatique préexistant 74
d) Diabète stéroidien préexistant 75

C. Perturbations du métabolisme hydrocarbone sous corticothérapie chez les sujets ne présentant pas de prédisposition au diabète. 76

a) Diabète stéroidien provoqué 76
b) Instabilité glycémique fugace associé à une glycosurie .. 77
c) Baisse de la glycémie avec glycosurie 77
d) Hyperglycémie isolée 78

D. Evolution du diabète 79

a) Dans 10 cas l'insulinothérapie n'est pas nécessaires 79
b) 6 fois l'insulinothérapie n'est pas nécessaires 79

E. Conclusions générales 82

Blibliographie 83

F. Table des matières ..—..... 89